

AU 2001-52596

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年11月8日 (08.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/82925 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/167, 31/40, 31/4453, 31/4709, 31/4545, 31/454, 31/4375, 31/47, 31/4725, C07C 233/80, 237/48, C07D 211/16, 211/14, 211/18, 295/135, 405/12, 401/06, 417/06, 401/12, 211/22, 471/04, A61P 43/00, 3/04

番地 50 Ibaraki (JP). 竹河志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 B-305号 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03614

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001年4月26日 (26.04.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-134295 2000年4月28日 (28.04.2000) JP  
特願2000-384897 2000年12月13日 (13.12.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

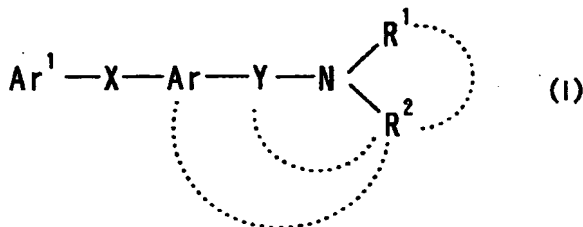
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 石原雄二 (ISHIHARA, Yuji) [JP/JP]; 〒664-0874 兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号 Hyogo (JP). 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MELANIN CONCENTRATING HORMONE ANTAGONISTS

(54) 発明の名称: メラニン凝集ホルモン拮抗剤



thereto and Y may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle, or R<sup>2</sup> together with the nitrogen atom adjacent thereto, Y, and Ar may form a fused ring.

(57) Abstract: Melanin concentrating hormone antagonists containing compounds of the general formula (I) or salts thereof are useful as preventive or therapeutic drugs for obesity and so on wherein Ar<sup>1</sup> is an optionally substituted cyclic group; X and Y are each independently a spacer having a C<sub>1-6</sub> main chain; Ar is an optionally substituted fused polycyclic aromatic ring; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group, or alternatively R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a nitrogenous heterocycle, or R<sup>2</sup> together with the nitrogen atom adjacent thereto,

[続葉有]

WO 01/82925 A1

## 明 細 書

## メラニン凝集ホルモン拮抗剤

## 5 技術分野

本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

## 背景技術

- 10 摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

- 20 そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

- 一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン（以下、MCHと略記することもある）は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー (Nature)、396 巻、670 頁、1998 年]。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬ある

[式中、Aは、Rが水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルであるCONR；  
Qは酸素、窒素または硫黄から選択される1ないし3個のヘテロ原子を含む  
所望により置換されていてもよい5ないし7員の複素環；

R<sup>1</sup>は水素、ハロゲンなど；

5 R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、ハロゲンなど；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は独立して水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル；

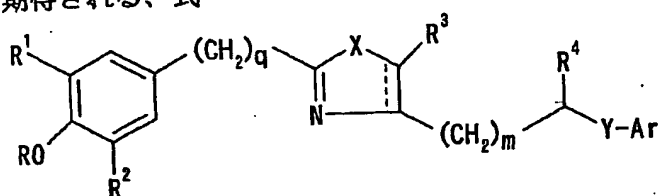
R<sup>6</sup>はハロゲン、ヒドロキシなど；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキルなど；

mは0ないし4；

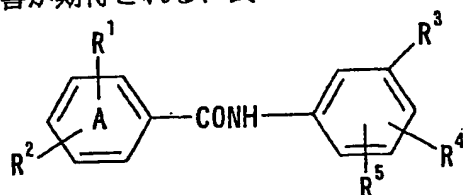
10 nは0、1または2である]で示される化合物またはその塩が記載されている。

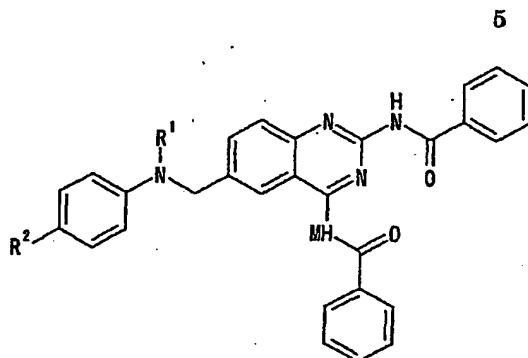
3) WO98/15274 には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が期待される、式



15 [式中、Ar はフェニルなどを；Xは-O-または-S-を；YはC<sup>R6</sup>R<sup>8</sup>-  
(R<sup>6</sup>はHを、R<sup>8</sup>は-Hなどを；Zは-CH<sub>2</sub>-または-N-を；RはHまたは  
-(C1-C6) アルキルを；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して-(C1-C6) アルキルな  
などを；R<sup>3</sup>はHなどを；R<sup>4</sup>は水素などを；mは0ないし2の整数を；qは0ま  
たは1を；nは0ないし4の整数を；pは1ないし6の整数を；tは1ない  
20 し4の整数を示す]で表される化合物が記載されている。

4) EP533266 には、5HT1D アンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式



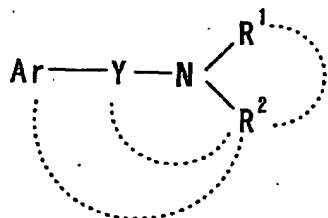


[式中、 $R^1$ は水素、Me、Etなどのアルキルを、 $R^2$ は、水素、ハロゲン、カルボン酸エステルを表す]で表される化合物が記載されている。

肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

#### 発明の開示

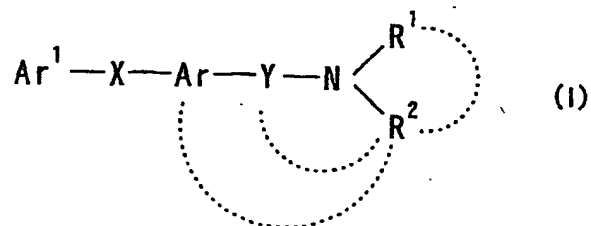
本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式



(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式： $Ar^1-X-$  (式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

15 1) 式



[式中、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい環状基を；

- い炭化水素基を示すか、 $R^1$ と $R^2$ とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 $R^2$ は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 $R^2$ は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい。ただし、 $X^1$ がCONR (Rは水素原子または $C_{1-6}$ アルキルを示す) であるとき、Arはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシをそれぞれ1または2個有していてもよいインドールまたはベンズオキサゾールでなく； $X^1$ がCONHであるとき、Arはアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を有していてもよい
- 10 4-メチル-2-キノロンでないか、または2-ベンゾイルアミノ-キナゾリンでなく； $X^1$ がCOOであるとき、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基でない。]で表される化合物またはその塩；
- 6)  $X^1$ がCONR<sup>8</sup>またはNR<sup>8</sup>CO (R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、
- 15 ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを示す) であり、 $R^1$ および $R^2$ が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 $R^1$ と $R^2$ とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、 $R^2$ が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記5) 記載の化合物；
- 20 物；
- 7)  $Ar^1$ で示される環状基が芳香族基である前記5) 記載の化合物；
- 8) 芳香族基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記7) 記載の化合物；
- 25 物；
- 9)  $Ar^1$ が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルおよびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ピフェニルまたはフェニル-ピリジルである前記5) 記載の化合物；

- ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 5 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 4'-クロロ-N-[2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 10 4'-クロロ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
- N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 15 6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド；
- 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド；
- 20 6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド；
- 6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミドまたはこれらの塩である前記5)記載の化合物；
- 2 3) 式： $Ar^1-H$  (XII)
- 25 [式中、 $Ar^1$ は前記5)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

ゼン環、5 または 6 員芳香族複素環が挙げられる。

「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、2-,3-または 4-ピリジル、2-または 3-フリル、2-,4-または 5-チアゾリル、2-,4-または 5-オキサゾリル、1-3-または 4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-,4-または 5-ピリミジニル、1-,2-または 3-ピロリル、1-,2-または 4-イミダゾリル、3-または 4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式)芳香環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数 9 ないし 14 の縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上(例えば、1~4 個)を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。「縮合多環式芳香族複素環」は、さらに好ましくは 10 員縮合多環式芳香族複素環である。

「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール

5      サジアゾール-5-イル; 3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル;  
3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 4-フェニルチアゾール-2-イル; 4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル; 4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 5-フェニル-イソチアゾール-4-イル; 5-フェニルオキサゾール-2-イル; 4-(2-チエニル)フェニル; 4-(3-チエニル)フェニル; 3-(3-ピリジル)フェニル; 4-(3-ピリジル)フェニル; 6-フェニル-3-ピリジル; 5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル; 4-(2-ナフチル)フェニル; 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4, 4'-テルフェニル; 5-フェニル-2-ピリジル; 2-フェニル-5-ピリミジニル; 4-(4-ピリジル)フェニル; 2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 2, 4-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル; 5-フェニル-2-フリル; 4-(2-フリル)フェニルなどが挙げられる。

10      15

前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基(好ましくは2-, 3-または4-ビフェニリル; 6-フェニル-3-ピリジル、

20      5-フェニル-2-ピリジルなど)」が好ましい。

「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えばC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルケニルなどが挙げられる。

ここで、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

25

C<sub>3-8</sub>シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。



バゾール、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテンなどが挙げられる。

前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジニル（ピペリジノ）；ピペラジニル；ピロリジニル；1, 3-ジオキサニルなど）」が好ましい。

Ar<sup>1</sup>で示される「環状基」は、好ましくは単環式芳香族基（好ましくはフェニル）、環集合芳香族基（好ましくはビフェニル、フェニルピリジル）、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジニル（ピペリジノ）、1, 3-ジオキサン）などである。

10

Ar<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル（例、フェノキシメチルなど）、C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>6-14</sub>アリール-C<sub>2-6</sub>アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、置換基を有していてもよいC<sub>7-19</sub>アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ、置換基を有していてもよいC<sub>7-19</sub>アラルキルオキシ、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイル、アミノ、アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル（例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど）、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど）、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキ

25

前記「ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル」において、C<sub>1-6</sub>アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル」におけるC<sub>1-6</sub>アルキルが挙げられる。

5 前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

10 前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

20 前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

25 前記「置換基を有していてもよいC<sub>7-19</sub>アラルキル」における「C<sub>7-19</sub>アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェ

- ニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
- 10 ここで、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。
- 15 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、
- 20 トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。
- 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(例、
- 25 メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、

「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

- 5 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール、置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル、置換基を有して
- 10 いてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル（例、メトキシメチル、エトキシメチル）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっていても異なってもよい。
- 15

ここで、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」、「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 20 「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」における「 $C_{6-14}$ アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。
- 25

該「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、

ど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ- $C_{1-6}$ アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-6}$ アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ、置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキルオキシ、アミノ、アミノ- $C_{1-6}$ アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキルオキシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7

ルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

「炭化水素基」は、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-19}$ アラルキルなどである。

- 5 「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル(例、
- 10 メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい
- 15 5ないし6員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル、ハロゲン
- 20 化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシ
- 25

ブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモニル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル」における「 $C_{6-14}$ アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールーカルボニルオキシ」における「 $C_{6-14}$ アリールーカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールーカルバモイルオキシ」における「 $C_{6-14}$ アリールーカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

前記した「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールーカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールーカルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙

げられる。

「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

- 5     該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-, 3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-, 4-または5-チアゾリル；2-, 4-または5-オキサゾリル；
- 10    1-3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または5-ピリミジニル；1-, 2-または3-ピロリル；1-, 2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル；
- 15    1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または5-イソインドリル；1-, 5-または6-フタラジニル；2-, 3-または5-キノキサリニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾチエニル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；例えば、1-, 2-
- 20    -または3-ピロリジニル；1-, 2-4-または5-イミダゾリジニル；2-または4-イミダゾリニル；2-, 3-または4-ピラゾリジニル；ピペリジノ；2-, 3-または4-ピペリジル；1-または2-ピペラジニル；モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

- 25    該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。



ルバモイル（例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニルなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル（例、フェニルスルホニルなど）などである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6a}$ 、 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-PO(-OR^5)-OR^6$  または  $-PO_2-R^6$  [式中、 $R^5$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル； $R^6$ は前記 $R^3$ と同意義； $R^{6a}$ は前記 $R^{3a}$ と同意義； $R^{6b}$ は $R^4$ と同意義を示す]で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 、 $-PO(OH)-OR^7$  または  $-PO_2-R^7$  [式中、 $R^7$ は前記  $R^3$ と同意義を示す] で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

なお、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$ アラールキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

25

$Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」としては、例えば4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが挙

- イルなど) ; 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル (好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル (例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど) ;  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド (好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボキサミド (好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキル-カルボキサミド (好ましくはベンジルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド (好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど) ; N- (置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル) -N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ (好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど) ; 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールアミノカルボニルアミノ (好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど) ; 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノ (好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど) ; 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニルオキシ (好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど) ; オキソなどである。

Ar<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール (好ましくはフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル) なども好適な置換基として用いられる。

Ar<sup>1</sup>は、好ましくは、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など) ; ニトロ ;  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ (好ましくはメチレンジオキシなど) ; ハ

- ジルカルボキサミドなど) ; 置換基を有していてもよい芳香族複素環-カル  
 ボキサミド (好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど) ;  
 N- (置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル) -N- $C_{1-6}$   
 アルキルアミノ (好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミ  
 5 ノなど) ; 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールアミノカルボニルアミ  
 ノ (好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど) ; 置換基を有してい  
 てもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノ (好ましくは4-メトキシフェニ  
 ルスルホニルアミノなど) ; 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カ  
 ルボニルオキシ (好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど) ; オキシ  
 10 などから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個 (好ましくは1または2個)  
 有していてもよいフェニル、ピフェニル (好ましくは4-ピフェニル)、  
 フェニル-ピリジル (好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル  
 -2-ピリジル)、フェニル-フリル (好ましくは5-フェニル-2-フリ  
 ル)、フェニル-イソオキサゾール (好ましくは3-フェニル-イソオキサ  
 15 ザール-5-イル)、ジフェニル-オキサゾール (好ましくは2, 4-ジフ  
 エニル-1, 3-オキサゾール-5-イル)、ピリジル-フェニル (好ましく  
 は4-(4-ピリジル) フェニル)、フェニル-ピリミジニル (好ましくは  
 2-フェニル-5-ピリミジニル)、ベンゾフラニル-フェニル (好ましく  
 は4-(2-ベンゾフラニル) フェニル)、フリル-フェニル (好ましくは  
 20 4-(2-フリル) フェニル) である。

- また、 $Ar^1$  の好適な例としては、オキシ、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$   
 アリール (好ましくはフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メ  
 チルフェニル、メトキシフェニル) から選ばれる置換基をそれぞれ1または  
 2個有していてもよいピペリジニル (ピペリジノ)、ピペラジニル、ピロリ  
 25 ジニル、1, 3-ジオキサニルなども挙げられる。

$Ar^1$  は、さらに好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化さ  
 れていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ト

化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい 2 価の  $C_{1-6}$  非環式炭化水素基」としては、  
 5 例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)をそれぞれ有していてもよい

(1)  $C_{1-6}$  アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2 C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3 C(CH_3)_2-$  など) ;  
 10

(2)  $C_{2-6}$  アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$  など) ;

(3)  $C_{2-6}$  アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$  など) などが挙げられる。  
 15

該「2 価の  $C_{5-8}$  単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えば  $C_{5-8}$  シクロアルカン、 $C_{5-8}$  シクロアルケンから任意の 2 個の水素原子を除いてできる 2 価基が挙げられる。具体例としては、例えば 1, 2-シクロペンチレン；  
 1, 3-シクロペンチレン；1, 2-シクロヘキシレン；1, 3-シクロヘ  
 20 キシレン；1, 4-シクロヘキシレン；1, 2-シクロヘプチレン；1, 3-シクロヘプチレン；1, 4-シクロヘプチレン；3-シクロヘキセン-1, 4-イレン；3-シクロヘキセン-1, 2-イレン；2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレンなどが挙げられる。なかでも  $C_{6-8}$  シクロアルキレンが好ましい。

25

X および Y で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、好ましくは  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$  ( $R^8$  は前記と同意義)、およびハロゲン化されていてもよい 2 価の  $C_{1-6}$  非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基である。

Ar で示される「置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環」における「縮合多環式芳香環」としては、前記 Ar<sup>1</sup> で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」の具体例として例示したものが用いられる。

- 5 「縮合多環式芳香環」は、好ましくは炭素数 9 ないし 14 の縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素または 10 員縮合多環式芳香族複素環である。

「縮合多環式芳香環」は、さらに好ましくはナフタレン、イソキノリン、キノリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、インドールなどであり、なかでもナフタレン、キノリンなどが好ましい。

10

Ar で示される「置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環」における「置換基」としては、前記 Ar<sup>1</sup> で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」が用いられる。

- 15 置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

Ar は、特に好ましくはキノリンまたはナフタレンである。

- 20 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R<sup>3</sup> として例示したものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル」またはフェニルである。

- 25 ここで、「置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル」における「C<sub>1-6</sub> アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが好ましい。

また、「置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>

ン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としては、前記 $Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

$R^1$ および $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、さらに好ましくは $C_{1-6}$ アルキルであり、なかでもメチル、エチル、イソプロピルなどが好ましい。

$R^1$ と $R^2$ とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよく、さらにベンゼン環と縮合していてもよい3ないし10員（好ましくは3ないし8員）含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、チアゾリジン、イミダゾリジン、ヘプタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒド

えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む11ないし20員、好ましくは11または18員の縮合多環式(好ましくは3または4環式)複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロベンゾ[g]イソキノリン、テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン、テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン、テトラヒドロピリド[4,3-g]キノリン、テトラヒドロピリド[3,4-g]キノリン、テトラヒドロピリド[3,4-g]イソキノリン、テトラヒドロピリド[3,4-g]キノキサリン、テトラヒドロピリド[3,4-b]キノキサリン、テトラヒドロピリド[4,3-b][1,5]ナフチリジン、テトラヒドロピリド[3,4-b][1,5]ナフチリジン、テトラヒドロピリド[3,4-g]キナゾリン、テトラヒドロピリド[3,4-g]フタラジン、テトラヒドロナフト[2,3-d]アゼピン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-g]イソキノリン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]キノリン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]キノキサリン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-g]キノキサリン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-b][1,5]ナフチリジン、テトラヒドロアゼピノ[4,5-g]フタラジン、ヘキサヒドロナフト[2,3-d]アゾシン、ヘキサヒドロアゾシノ[4,5-b]キノリン、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール、テトラヒドロピロロ[3,2-g]イソキノリン、テトラヒドロピロロ[2,3-g]イソキノリン、テトラヒドロピリド[3,4-b]アクリジン、テトラヒドロピリド[3,4-b]フェナジンなどが挙げられる。なかでも、テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジンなどが好ましい。

また、該「置換基を有していてもよい含窒素縮合複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

該置換基は、好ましくはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(好ましくはメチル)である。



4'-クロロ-N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

5 4'-クロロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

10 4'-クロロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド;

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド;

15 6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド;

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド;

20 6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド;

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド;

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド;

25 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド;

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド;

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]-1-ピ

- 5-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル]-2-ピ  
リジンカルボキサミド ;
- 5-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-2-ピ  
リジンカルボキサミド ;
- 5 4'-フルオロ-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-  
ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-クロロ-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナ  
フチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-メトキシ-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-  
ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 10 N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-  
メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-フルオロ-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-  
ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 15 4'-クロロ-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナ  
フチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-  
メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-  
メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 20 4'-フルオロ-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナ  
フチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-クロロ-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフ  
チル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 25 N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4'-メ  
トキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-メチル-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフ  
チル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-

- N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド ;
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 5 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 10 N-[6-[[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 15 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-メチルフェニル)-N-[6-[[4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 20 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 25 N-[6-[[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- N-[6-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド ;
- 4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド ;

形成していてもよい。また、化合物(I)または(I')は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

化合物(I)および(I')（以下、本発明化合物と略記することがある）は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよい

さらに、本発明化合物は、同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ など）で標識されていてもよい。

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

#### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

#### 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて

アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など]；化合物(I')の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I')の水酸基がアセチル化、

5 パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I')のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I')のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、

10 カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの

15 化合物は自体公知の方法によって化合物(I')から製造することができる。

また、化合物(I')のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I')に変化するものであってもよい。

20 本発明化合物は、以下に詳述する[製造法1]ないし[製造法7]、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物(II)ないし(XIII)、化合物(IV)、化合物(IIIa)、化合物(IIIb)、化合物(IIIc)、化合物(IIId)、化合物(IIIf)、化合物(IIIh)、化合物(IIIi)は、それぞれ塩として用

25 いてもよい。このような塩としては、前記した化合物(I)または(I')の塩として例示したものが用いられる。

下記の[製造法1]ないし[製造法7]において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自

塩基の共存下に反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。なかでも WSC が好ましい。

- 5 「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒 (好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒 (好ましくは DMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒 (好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒 (好ましくは THF) などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

「塩基」としては、例えば

- 10 1) 例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど) などの強塩基;

- 15 2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) などの無機塩基; および

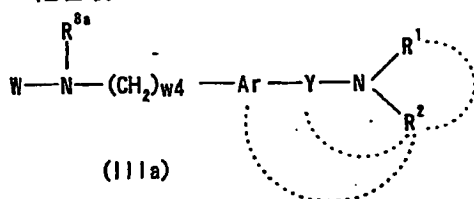
- 25 3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類; 例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

- 5 反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

前記化合物(II)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(III)は、式



- 10 [式中、Wはアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を脱保護反応に付し、Wを除去することにより製造することができる。

- Wで示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 $\text{C}_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

- 25 脱保護反応は、例えば化合物(IIIa)を、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸またはアルカリ金属水酸化物(例えば水

1 示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、  
ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ  
（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメ  
タンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールス  
5 ルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」におけ  
る「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、  
ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシなどが挙  
げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有してい  
10 てもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンス  
ルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニ  
ルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素な  
ど）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p  
15 -トルエンスルホニルオキシなどである。

本反応は、通常不活性溶媒中で行われる。

該「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、  
ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、  
ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種  
20 以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N,  
N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、エタノール、ピリジンな  
どが好ましい。

化合物(IIIi)の使用量は、化合物(IIIb)に対し、1当量ないし100当量であ  
る。また、化合物(IIIi)を反応溶媒量用いてもよい。

25 反応温度は約 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温ないし $100^{\circ}\text{C}$ である。  
反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

本反応は、塩基の存在下に行ってもよい。該塩基は、好ましくは、水素化  
ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ  
リウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリ



ハロゲン化水素酸などが挙げられる。

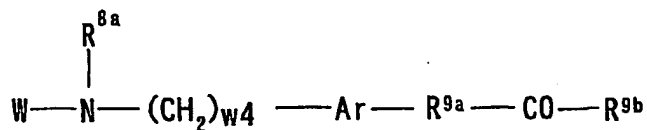
また、化合物(IIIb)において、Lがハロゲン原子である化合物は、後述の化合物(IIIf)を、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー、35、  
2761 (1992)などに記載の反応あるいはこれに準ずる反応に付すことによって  
5 製造することもできる。本反応では、臭素、N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化剤、およびベンゾイルパーオキシド、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)などの添加剤が用いられる。

化合物(IIIh)は、後述のエステル化合物(IIId)を公知の還元法により還元  
10 することによって製造することができる。還元法としては、例えば還元剤(例、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素試薬、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム試薬など)を用いる方法などが挙げられる。

また、化合物(IIIh)は、Arが2-メチルキノリン類である化合物から、文献  
公知の方法(例えば、ジャーナル オブ メディシナルケミストリー 34、  
15 3212 (1991)、ジャーナル オブ メディシナルケミストリー、35、2761 (1992)など)により、N-オキシドを転移させることによって製造することもできる。

前記化合物(IIIi)は、自体公知の方法により製造することができる。

20 化合物(IIIa)は、式



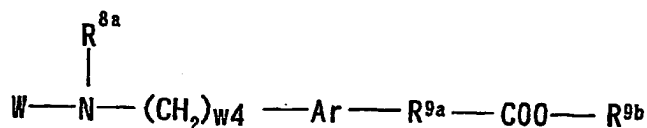
(IIIc)

[式中、 $R^{9a}$ は結合手またはハロゲン化されていてもよい2価の $C_{1-5}$ 非環式炭化水素基を、 $R^{9b}$ は水素原子またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物と、前述の化  
25 合物(IIIi)とを反応させることによって製造することもできる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい2価の $C_{1-5}$ 非環式炭化水素基」と

ジアルキル銅リチウムなどの有機金属試薬を用いる公知の方法により製造することもできる。

化合物(IIIa)は、式



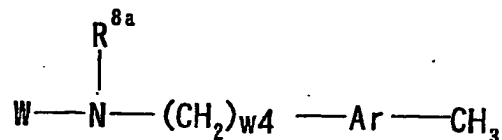
(III d)

5

[式中の各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物と化合物(IIIi)とを、公知の縮合反応(例えば、前記の脱水縮合剤を用いる方法、カルボキシの反応性誘導体を用いる方法)に付し、生成したアミド化合物を公知の還元反応に付すことによって製造することもできる。還元反応は、通常、還元剤を用いて

10 行われる。該還元剤としては、例えばジボラン、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素試薬、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム試薬などが用いられる。

また、化合物(IIIa)は、式



(III f)

15

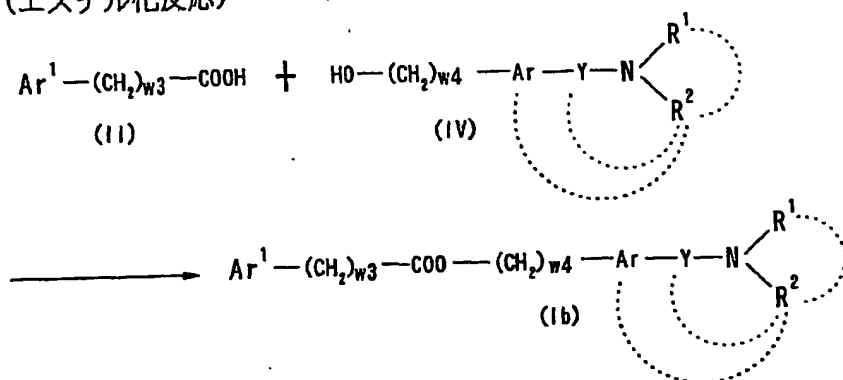
[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を、公知の方法(例えばヘテロサイクルス、22、195 (1984)などに記載の方法)によりエナミン化合物とし、生成したエナミン化合物を公知の還元反応に付すことによって製造することもできる。

20

ここで、エナミン化合物は、例えばN,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールなどを用いて製造される。

還元反応は、通常還元剤を用いて行われる。該還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホ

(エステル化反応)



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(IV)とを、不活性溶媒中で反応させる。本反応は、通常、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に行われる。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記と同様のものが用いられる。なかでも、酸ハライドが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

化合物(IV)は、自体公知の方法、例えばW09838156に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

[製造法3]

当量)の化合物(IV)とを、0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシ  
5 ド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

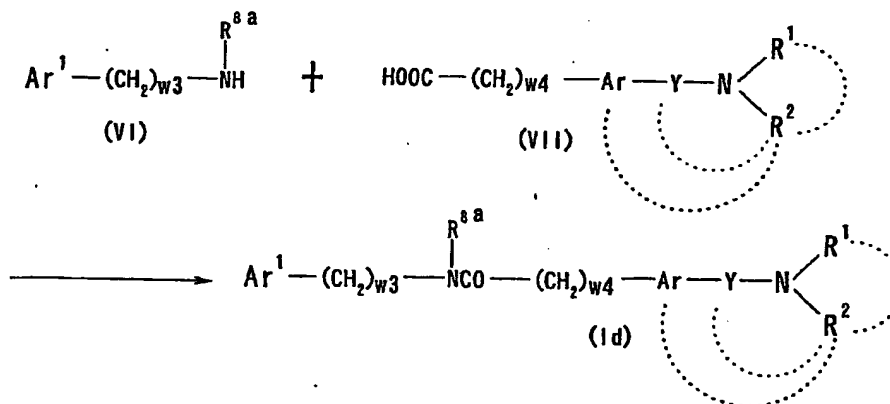
10 化合物(V)は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物(IV)は、自体公知の方法、例えばW09838156に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

#### [製造法4]

15 式(I)においてXが $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^{8a}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ である化合物(I d)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)



[式中の記号は前記と同意義を示す]

20 本製造法は、前記した製造法1に準じて行われる。

化合物(VI)は、自体公知の方法により製造することができる。

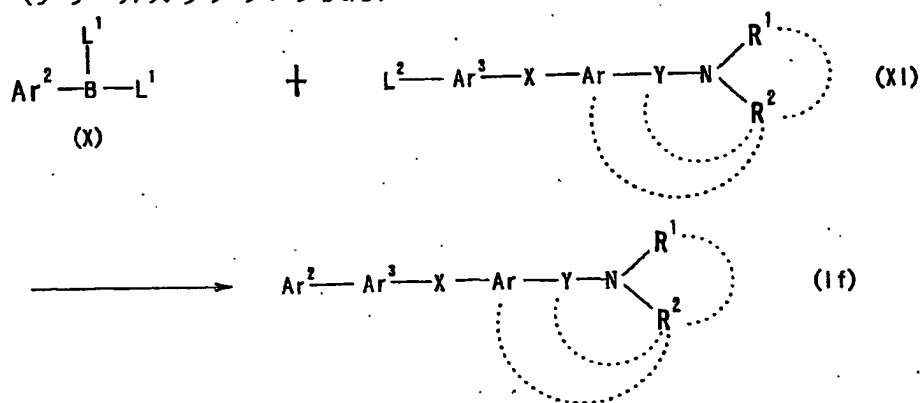
化合物(VII)は、自体公知の方法、例えばW09838156に記載の方法あるいは

化合物(VIII)および化合物(IX)は、自体公知の方法により製造することができる。

[製造法6]

- 5 式(I)において $Ar^1$ が置換基を有していてもよい環集合芳香族基( $Ar^2 - Ar^3$ )である化合物(I f)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

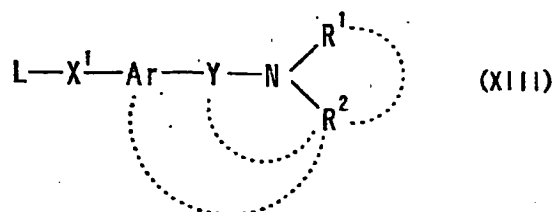
(アリールカップリング反応)



- 10 [式中、 $Ar^2$ および $Ar^3$ は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を； $L^1$ はヒドロキシあるいは $C_{1-6}$ アルキルを； $L^2$ はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す]

- 15  $Ar^2$ および $Ar^3$ で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記 $Ar^1$ として例示したものが用いられる。とりわけ、 $Ar^2$ および $Ar^3$ が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、 $Ar^2 - Ar^3$ が置換基を有していてもよいピフェニルである場合が好ましい。

- 20 アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカ スカンジナビア (Acta. Chemica Scandinavia), 221-230頁、1993年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。化合物(X)と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XI)



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることによって製造することができる。

本製造法は、前記した製造法1に準じて行われる。

- 5 化合物 (XII) および化合物 (XIII) は、自体公知の方法により製造することができる。

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。

- 10 前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

- 15 前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

- 20 前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが用いられる。

- 25 前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

ヨウ素など)、 $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、*n*-プロピルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアセタールなど)などが用いられる。

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨジド、トリメチルシリルプロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

15

本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

20

本発明化合物は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有するため、MCH に起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

25

したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH 拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCH に起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCH に起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症

シウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
5 ロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセル  
ロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カル  
ボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カル  
ボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース  
(L-HP C) などが挙げられる。

10 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、  
マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリ  
コール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメ  
タン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸  
15 ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル  
硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコ  
ニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性  
剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチ  
20 ルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、  
ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性  
高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、  
グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

25 緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの  
緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノ  
ール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビ



合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

- 5      インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。

- 10     インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

- 15     上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド（KAD-1229）、JTT-608などが挙げられる。

ビッグアニド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

- 20     インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、
- 25     インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

プリル、アラセプリル、(塩酸) デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸) マニジピンなどが挙げられる。

5 カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121 などが挙げられる。

10 アンジオテンシン II 拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177 などが挙げられる。

上記「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」としては、例えばHMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

15 HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩など)などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

20 上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

25

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選

- d : ダブルット (doublet)  
t : トリプレット (triplet)  
q : クアルテット (quartet)  
m : マルチプレット (multiplet)  
5 br : ブロード (broad)  
J : カップリング定数 (coupling constant)  
Hz : ヘルツ (Hertz)  
CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム  
DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド  
10 THF : テトラヒドロフラン  
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド  
DMSO : ジメチルスルホキシド  
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル  
ボジイミド  
15 WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボ  
ジイミド 塩酸塩  
<sup>1</sup>H-NMR : プロトン核磁気共鳴  
(通常フリー体をCDCl<sub>3</sub>中で測定した。)  
IR : 赤外吸収スペクトル  
20 Me : メチル  
Et : エチル  
HOBt : 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール  
IPE : ジイソプロピルエーテル  
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

25

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があ

	Arg	: アルギニン
	His	: ヒスチジン
	Phe	: フェニルアラニン
	Tyr	: チロシン
5	Trp	: トリプトファン
	Pro	: プロリン
	Asn	: アスパラギン
	Gln	: グルタミン
	pGl	: ピログルタミン酸
10	Me	: メチル基
	Et	: エチル基
	Bu	: ブチル基
	Ph	: フェニル基
	TC	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

15

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

	Tos	: p-トルエンスルホニル
	CHO	: ホルミル
20	Bzl	: ベンジル
	Cl <sub>2</sub> Bzl	: 2, 6-ジクロロベンジル
	Bom	: ベンジルオキシメチル
	Z	: ベンジルオキシカルボニル
	Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
25	Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
	Boc	: t-ブトキシカルボニル
	DNP	: ジニトロフェノール
	Trt	: トリチル
	Bum	: t-ブトキシメチル

ヒト SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕

ヒト SLC-1(S) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：11〕

- 5 ヒト SLC-1(S) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：12〕

ヒト SLC-1(L) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：13〕

ヒト SLC-1(L) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

- 10 〔配列番号：14〕

5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(S) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

- 15 5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(L) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

ヒト SLC-1(S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L) 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1 mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ

(riboprobe) を示す。

- 20 参考例 1-6 で得られた配列番号：9 で表される塩基配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 は、平成 11 年 2 月 1 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (NIBH) に寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 21 日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号 IFO 16254 として寄託されている。
- 25

## 実施例

### 参考例 1

tert-ブチル 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチルカーバメート

計算値 : C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12.

実験値 : C, 70.36; H, 6.89; N, 5.14.

3) 前記2)で得た tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチルカーバメート (1.00 g, 3.66 mmol) をジクロロメタン (18 ml) に溶解し、二酸化マンガン (1.59 g, 18.3 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下に濃縮し、ジイソプロピルエーテルから結晶化して、tert-ブチル 6-ホルミル-2-ナフチルカーバメート (889 mg) を白色粉末として得た。

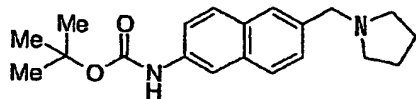
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.57 (9H, s), 6.76 (1H, br), 7.44 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.10 (1H, s).

4) 前記3)で得た tert-ブチル 6-ホルミル-2-ナフチルカーバメート (300 mg, 1.11 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (270 mg, 3.32 mmol) をメタノール (2 ml) とテトラヒドロフラン (2 ml) の混合溶液に溶解し、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム (210 mg, 3.32 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて精製し、表題化合物 (242 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.55 (9H, s), 2.27 (6H, s), 3.54 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 3.1, 8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, d-like, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, s).

#### 参考例 2

tert-ブチル 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート



25

参考例1の2)で得た tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフチルカーバメート (500 mg, 1.83 mmol) とトリエチルアミン (0.254 ml, 1.83 mmol) をテトラヒドロフラン (9 ml) に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.142

ml)に溶解し、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジミ  
ド塩酸塩 (833 mg, 4.34 mmol) を加え、室温で 1 時間、50℃で 2 時間攪拌し  
た。反応液に 1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 規定水酸  
化ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減  
5 圧下に濃縮した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢  
酸エチル) により精製し、溶出物を酢酸エチルから結晶化し、メチル 6-[(4-  
プロモアニリノ)カルボニル]-2-ナフトエート (954 mg) を白色粉末として得  
た。

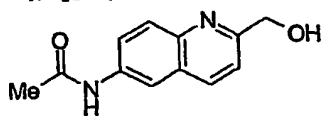
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.95 (3H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (2H,  
10 d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.29  
(1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, s), 8.72 (1H, s), 10.64 (1H, s).

2) 前記 1) で得たメチル 6-[(4-プロモアニリノ)カルボニル]-2-ナフト  
エート (900 mg, 2.34 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下、  
水素化リチウムアルミニウム (178 mg, 4.68 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌  
15 した。反応液に酢酸エチルと 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽  
出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物にクロロホルムを加え結晶化し、  
表題化合物 (349 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.71 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.41 (1H, t, J = 5.6 Hz),  
20 7.56 (3H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (3H, m), 8.54  
(1H, s), 10.53 (1H, s).

#### 参考例 5

N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミド



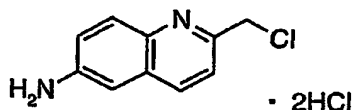
25 1) 6-アミノ-2-メチルキノリン (1.02 g, 6.45 mmol) をピリジン (30  
ml) に溶解し、無水酢酸 (0.913 ml, 9.67 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌  
した。溶媒を減圧下留去した後、ジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、  
N-(2-メチル-6-キノリニル)アセトアミド (1.20g) を白色粉末として得た。

化合物 (900 mg) を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.23 (3H, s), 5.12 (2H, s), 8.08 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.17 (2H, s-like), 8.74 (1H, s), 9.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

参考例 7

5 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩

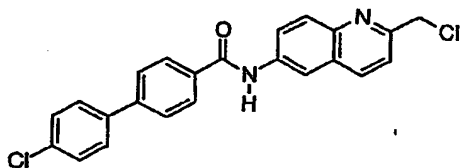


参考例 6 で得られた N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩 (900 mg, 3.32 mmol) に 5 規定塩酸 (17 ml) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフランで洗浄して表題化合物 (849 mg) を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 5.07 (2H, s), 7.42 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.0$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

参考例 8

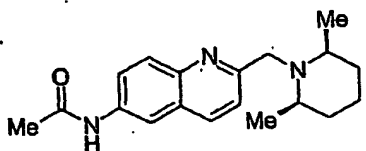
15 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩と 4'-クロロ [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 の WSC を用いたアミド化反応と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 4.95 (2H, s), 7.58 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.09 (1H, m), 8.13 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.61 (1H, s), 10.67 (1H, s).





参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.25-1.76 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 4.01 (2H, s), 7.52 (1H, dd,  $J = 2.2$  and 8.8 Hz), 7.73 (1H, br), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

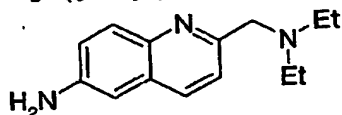
- 10 計算値 : C, 71.22; H, 8.18; N, 13.11.

実験値 : C, 71.01; H, 7.81; N, 12.90.

融点 : 120-122  $^{\circ}\text{C}$  (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン)

#### 参考例 1 2

2-(ジエチルアミノメチル)-6-キノリンアミン



15

参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 1) および参考例 9 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.60 (4H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.82 (2H, s), 3.91 (2H, br), 6.90 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J = 2.6$  and 8.8 Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

融点 : 93-94  $^{\circ}\text{C}$  (結晶化溶媒 : ジエチルエーテル-ヘキサン)

#### 参考例 1 3

N-[2-[(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]ア

- 25 セトアミド

- 酸化カリウム (3.8g, 67.7mmol) を加えて 3 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去後、得られた固体をジエチルエーテル(300ml)に懸濁し、氷冷下 2N 塩酸で pH 2 に調整した。有機層を分離して飽和食塩水(50ml)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、黄色固体として 2-(4-クロロフェニル)-5,5'-ジカルボキシ-1,3-ジオキサン (4.3g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.99 (2H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 4.50 (2H, dd,  $J=4.6\text{Hz}$ ,  $12.2\text{Hz}$ ), 5.42 (1H, s), 7.35 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ).

融点 : 164-165 °C

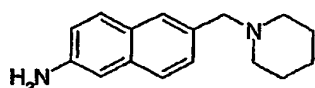
- 3) 前記 2) で得た 2-(4-クロロフェニル)-5,5'-ジカルボキシ-1,3-ジオキサン (4.3g, 15mmol) とトリエチルアミン (20ml) の混合物を 150°C で 4 時間加熱した。反応液を減圧下濃縮後、残さをジエチルエーテル (200ml) に溶解し、2N 塩酸で pH2 に調節した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をヘキサン-酢酸エチル溶液で洗浄し、淡黄色粉末として題記化合物 (3.09g, 85%) を得た。

FAB(pos): 243  $[\text{MH}]^+$

融点 : 183-184 °C

#### 参考例 15

6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミン



- 参考例 3 で得た tert-ブチル 6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート (710mg, 2.09mmol) をトリフルオロ酢酸 (10ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチル (50ml) を加え、炭酸カリウム水溶液 (50ml)、飽和食塩水 (50ml) で洗浄後、減圧下濃縮し、表題化合物 (420mg, 1.75mmol) を淡橙色結晶として得た。

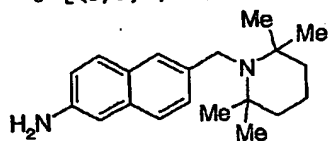
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.38 (2H, m), 1.48 (4H, m), 2.32 (4H, br s), 3.44 (2H, s), 5.30 (2H, br s), 6.79 (1H, s), 6.90 (1H, dd,  $J=8.5$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.81 (4H, m), 2.56 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.80 (2H, br), 6.93 (2H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61-7.64 (2H, m).

5 参考例 19

6-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフトレンアミン

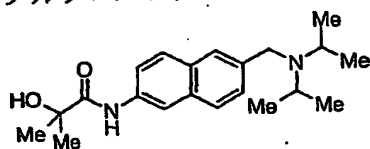


参考例 1 の 2) で得た tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフトルカーバメートを用いて、参考例 2 および参考例 15 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.02 (12H, s), 1.57 (6H, m), 3.78 (2H, br), 3.89 (2H, s), 6.89-6.98 (2H, m), 7.41-7.54 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s).

参考例 20

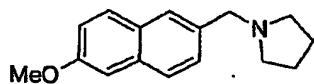
15 N-[6-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-2-ナフトル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド



1) 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフトール (500mg, 2.87mmol) のジメチルアセトアミド (4ml) 溶液に水酸化ナトリウム (344mg, 8.61mmol) を加え、1 時間攪拌した。2-プロモ-2-メチルプロパンアミド (1.43g, 8.61mmol) とヨウ化カリウム (476mg, 2.87mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、イソプロピルエーテルにより無色粉末として、2-[[6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフトル]オキシ]-2-メチルプロパンアミド (506mg) を得た。

20

25

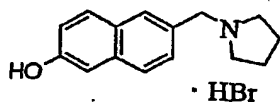


6-メトキシ-2-ナフトアルデヒド (3.00g, 16.1mmol) とピロリジン (2.69ml, 32.2mmol) のテトラヒドロフラン (32ml) と酢酸 (16ml) 溶液にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (6.83g, 32.2mmol) を 0℃ で加え、室温で 7 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた油状物に 1 規定塩酸を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 8 規定水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して、表題化合物 (3.89g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80 (4H, m), 2.54 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.92 (3H, s), 7.13 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.68-7.73 (3H, m).

#### 参考例 2 2

6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩

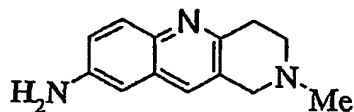


参考例 2 1 で得られた 1-[(6-メトキシ-2-ナフトイル)メチル]ピロリジン (3.63g, 15.0mmol) の 48% 臭化水素酸 (75ml) 溶液を 100℃ で 6 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、生じた結晶を集め、水、テトラヒドロフランとジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (2.45g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, free base) δ: 1.80 (4H, m), 2.71 (4H, m), 3.77 (2H, s), 5.20 (1H, br), 6.78 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.31 (2H, s-like), 8.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 (1H, s).

#### 参考例 2 3

2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-アミン



1) 2-アミノ-5-ニトロベンズアルデヒド (1.00g, 6.02mmol) と 1-メチル-4-ピペリジノン (0.89ml, 7.22mmol) のエタノール (108ml) 溶液に 4 規

ロモベンジル)オキシ]-1H-インドール-2-カルボキシレート (565mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.33 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.32 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.08 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 11.77

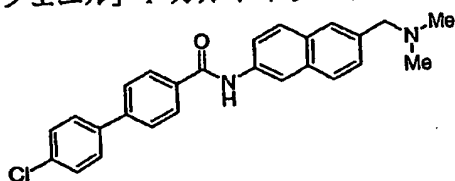
(1H, s).

2) 前記1) で得られたエチル 5-[(4-プロモベンジル)オキシ]-1H-インドール-2-カルボキシレート (300mg, 0.802mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (60.8mg, 1.60mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、イソプロピルエーテルとヘキサンにより粉末化して、表題化合物 (219mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.05 (2H, s), 5.19 (1H, t, J = 8.4 Hz), 6.16 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.84 (1H, s).

#### 実施例 1

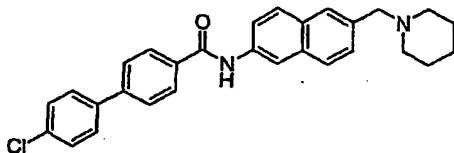
4'-クロロ-N-[6-[(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 1 で得た tert-ブチル 6-[(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチルカーバメート (237 mg, 0.789 mmol) をトリフルオロ酢酸 (4 ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧下に濃縮した。残査に酢酸エチル、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査、4'-

## 実施例 3

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



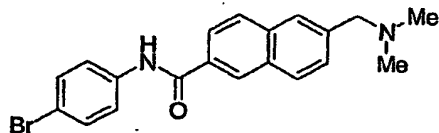
- 5 参考例 3 で得た tert-ブチル 6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチルカーバメート (100 mg, 0.42 mmol) と 4'-クロロビフェニルカルボン酸 (116 mg, 0.49 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより表題化合物 (103 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.41-1.51 (6H, m), 2.37 (4H, m), 3.56 (2H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, s), 7.80 (7H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, s), 10.48 (1H, s).

融点: 220-222°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

## 実施例 4

N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフトアミド



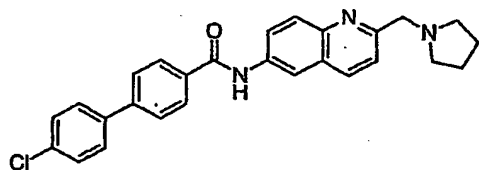
- 15 参考例 4 で得た N-(4-ブロモフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフトアミド (349 mg, 0.980 mmol)、トリエチルアミン (0.164 ml, 1.18 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、氷冷下塩化メタンスルホン (0.091 ml, 18 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液にジメチルアミン塩酸塩 (160 mg, 96 mmol) と炭酸カリウム (406 mg, 2.94 mmol) を加え、60°C で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、表題化合物 (135 mg) を白色粉末として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.19 (6H, s), 3.57 (2H, s), 7.57 (3H, m), 7.81 (2H,

- ド (92.3 mg, 0.427 mmol) とトリエチルアミン (0.0712 ml, 0.512 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、氷冷下、塩化メタンスルホニル (0.0396 ml, 0.512 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液にジメチルアミン塩酸塩 (69.6 mg, 0.854 mmol) と炭酸カリウム (177 mg, 1.28 mmol) を加え、60℃で16時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミド (71.9 mg) を油状物として得た。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.25 (3H, s), 2.34 (6H, s), 3.76 (2H, s), 7.45-7.58 (3H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, s).

- 2) 前記1)で得た N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミド (1.9 mg, 0.296 mmol) を濃塩酸 (1.5 ml) に溶解し、110℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残査に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査、4-クロロビフェニルカルボン酸 (68.8 mg, 0.296 mmol) とジメチルアミノピリジン (36.1 mg, 0.296 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (56.6 mg, 0.296 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1:5) から結晶化し、表題化合物 (60.6 mg) を白色粉末として得た。
- 20
- 25

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.23 (6H, s), 3.67 (2H, s), 7.58 (3H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (2H, d, J =



実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドと 4'-クロロビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色粉末として得た。

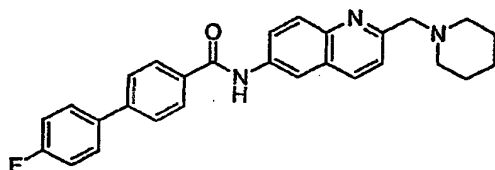
- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.77 (4H, m), 2.65 (4H, m), 3.98 (2H, s), 7.59 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.87 (4H, m), 7.99-8.14 (4H, m), 8.30 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 10.61 (1H, s).

FAB(pos): 442.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 200-202°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 10 実施例 9

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 1) 参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドとピペリジンを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを白色粉末として得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (2H, m), 1.64 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.55 (4H, m), 3.83 (2H, s), 7.55 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.0$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.67 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

2) 前記 1) で得た N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドと 4'-フルオロビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色粉末として得た。



た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.55 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.81 (2H, s), 7.42 (1H, br), 7.51 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz).

2) 前記1) で得た N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例6の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.45 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.61 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.74 (2H, s), 7.59 (3H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9.0), 8.04 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.60 (1H, s).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として

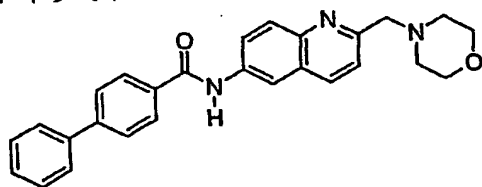
計算値 : C, 70.81; H, 5.28; N, 9.18.

実験値 : C, 70.66; H, 5.31; N, 8.90.

融点 : 236-238℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

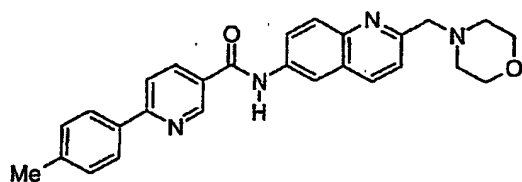
#### 実施例12

N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例11の1)で得た N-[2-(4-モルホリニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例6の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.47 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.61 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.74 (2H, s), 7.44 (1H, m), 7.53 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78



実施例 11 の 1) で得た N-[2-(4-メルホリニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.39 (3H, s), 2.45 (4H, t,  $J = 4.5$  Hz), 3.61 (4H, t,  $J = 4.5$  Hz), 3.75 (2H, s), 7.36 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (2H, m), 8.12 (3H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.42 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.23 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 10.72 (1H, s).

- 10 元素分析値  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

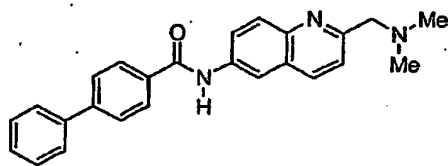
計算値 : C, 73.95; H, 5.98; N, 12.78.

実験値 : C, 73.92; H, 5.92; N, 13.01.

融点 : 214-216°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 15

- 15 N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 6 の 1) で得た N-[2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドとビフェニルカルボン酸を用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.23 (6H, s), 3.66 (2H, s), 7.52 (4H, m), 7.78 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 8.12 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 10.59 (1H, s).

アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.23 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.67 (2H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (2H, m), 8.12 (3H, m),  
5 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.51 (1H, s),  
9.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.72 (1H, s).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O として

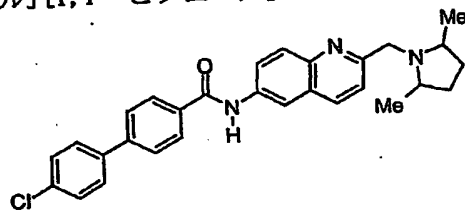
計算値 : C, 75.73; H, 6.10; N, 14.13.

実験値 : C, 75.44; H, 6.19; N, 14.12.

10 融点 : 220-222℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 18

4'-クロロ-N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]  
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15 1) 参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドとピペリジンを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (6H, d, 6.0 Hz), 1.86 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.72  
20 (2H, m), 3.98 (2H, s), 7.53 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, br), 7.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, s).

2) 前記 1) で得た N-[2-[(2,5-ジメチル-1-ピロリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うこと  
25 により、表題化合物を無色粉末として得た。

FAB(pos) : 470.2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセト  
アミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合  
物を無色粉末として得た。

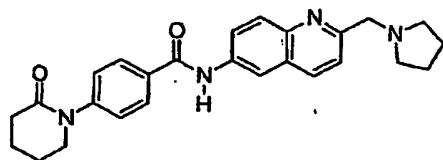
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.33 (2H, m), 1.59 (1H,  
5 m), 1.74 (2H, m), 1.80 (4H, m), 2.62 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.85 (2H,  
m), 3.94 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.7 Hz),  
7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, br),  
8.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4  
Hz).

10 FAB(pos) : 429.3 [M+H]<sup>+</sup>

融点 : 200-202℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 2 2

4-(2-オキソ-1-ピペリジニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニ  
ル]ベンズアミド



15

実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセト  
アミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合  
物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.84 (4H, m), 1.98 (4H, m), 2.62 (6H, m), 3.70 (2H,  
20 m), 3.94 (2H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
7.68 (1H, dd, J = 2.3, 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d,  
J = 9.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, br), 8.45 (1H, d, J =  
2.3 Hz).

FAB(pos) : 429.2 [M+H]<sup>+</sup>

25 融点 : 210-212℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 2 3

4'-クロロ-N-[2-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノ

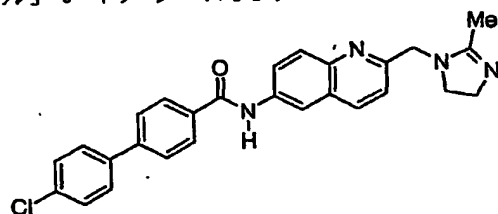
(3H, m), 7.82 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.04 (1H, m), 8.13 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.53 (1H, s), 10.61 (1H, s).

FAB(pos): 471.2  $[M+H]^+$

- 5 融点: 215°C (分解) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 2 5

4'-クロロ-N-[2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10

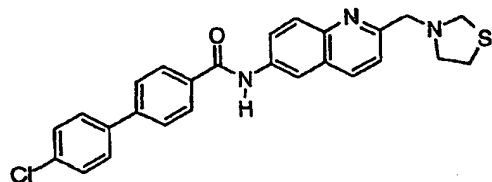
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

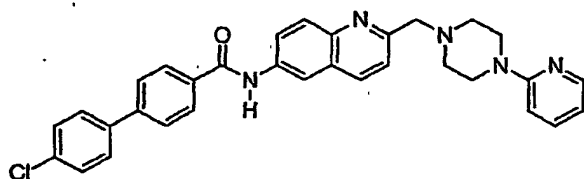
- 15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.97 (3H, s), 3.21 (2H, t,  $J = 9.0$  Hz), 3.52 (2H, t,  $J = 9.0$  Hz), 4.56 (2H, s), 7.46 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 10.63 (1H, s).

FAB(pos): 455  $[M+H]^+$

#### 20 実施例 2 6

4'-クロロ-N-[2-(1,3-チアゾリジン-3-イルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド





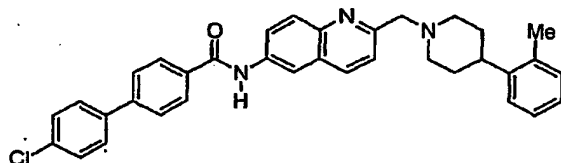
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.36 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.60 (2H, s), 6.43 (1H, m), 6.61 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.32-7.48 (4H, m), 7.60-7.71 (4H, m), 7.75-7.95 (5H, m), 8.11 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.36 (1H, s), 10.42 (1H, s).

FAB(pos) : 534  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 10 実施例 29

4'-クロロ-N-[2-[[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 23 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

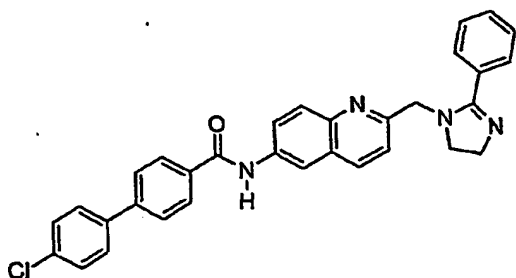
- $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.71 (4H, m), 2.23 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.80 (2H, s), 7.08-7.24 (4H, m), 7.59 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.03 (2H, m), 8.14 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.55 (1H, s), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 30

4'-クロロ-N-[2-[[4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

123



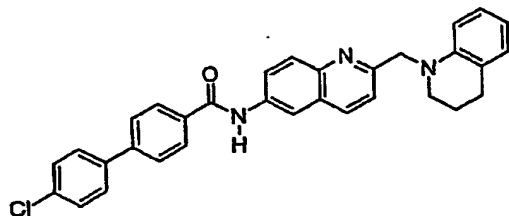
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.46 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.51 (2H, s), 7.48 (3H, m), 7.61 (4H, s), 7.79-8.16 (9H, m), 8.36 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 10.65 (1H, s).

FAB(pos) : 517  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 3 3

- 10 4'-クロロ-N-[2-(3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.00 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.47 (2H, m), 6.82-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (2H, m), 8.13 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 10.63 (1H, s).

20

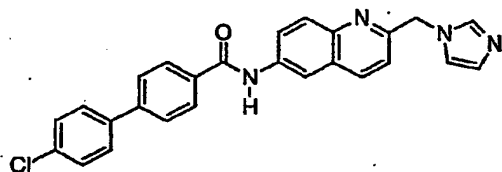
FAB(pos) : 504  $[\text{M}+\text{H}]^+$

= 8.8 Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 490  $[M+H]^+$

### 実施例 3 6

4'-クロロ-N-[2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-6-キノリニル][1,1'-  
5 ビフェニル]-4-カルボキサミド



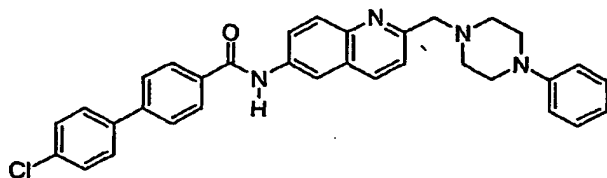
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ  
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作  
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 5.49 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.58 (3H, m), 7.82 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (2H, m), 8.12 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 10.65 (1H, s).

FAB(pos) : 439  $[M+H]^+$

### 15 実施例 3 7

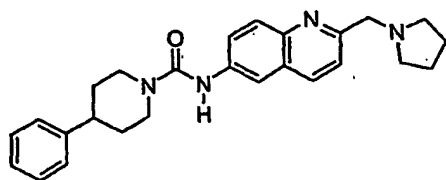
4'-クロロ-N-[2-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-6-キノリニ  
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ  
20 ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作  
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.62 (4H, m), 3.17 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.78 (1H, m), 6.93 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.20 (2H, m), 7.58 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 8.6$





参考例 9 で得た 2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

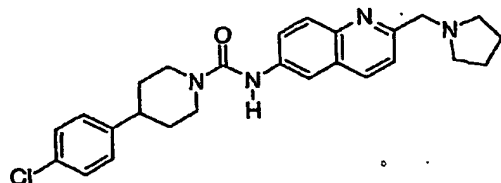
- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.59-1.85 (8H, m), 2.50 (4H, m), 2.73 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.33 (2H, m), 7.20-7.34 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.82 (2H, s-like), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.83 (1H, s).

FAB(pos) : 415.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 融点 : 187-189°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 40

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 15 参考例 9 で得た 2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.58 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.50 (4H, m), 2.79 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.33 (2H, m), 7.34 (4H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.82 (2H, s-like), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.85 (1H, s).

FAB(pos) : 449.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

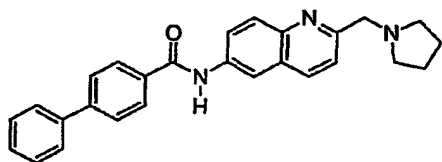
融点 : 205°C (分解) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

FAB(pos) : 439.2 [M+H]<sup>+</sup>

融点 : 210℃ (分解) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 4 3

- 5 N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

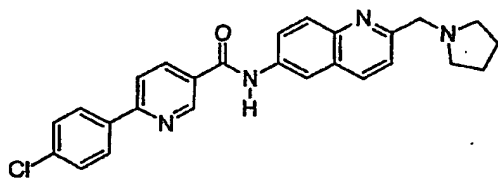
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.85 (2H, s), 7.50 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.02 (2H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.60 (1H, s).

- 15 FAB(pos) : 408.2 [M+H]<sup>+</sup>

融点 : 181-183℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 4 4

6-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド



20

実施例 7 の 1) で得た N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.85 (2H, s), 7.61 (3H,

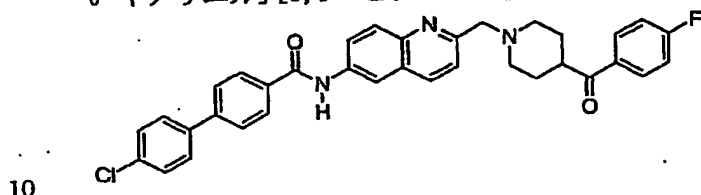
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.73 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.86 (2H, s), 7.36 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (2H, m), 8.13 (3H, m), 8.29 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.42 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.22 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 10.73 (1H, s).

5 FAB(pos) : 423.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点 : 207-209°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 4 7

4'-クロロ-N-[2-[[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



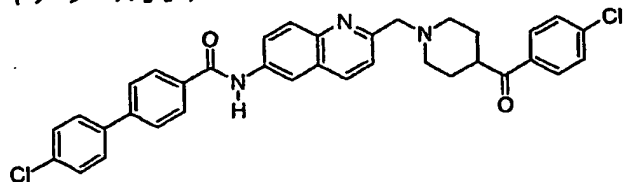
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.76 (4H, m), 2.28 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.79 (2H, s), 7.37 (2H, m), 7.62 (3H, m), 7.83 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.03-8.14 (6H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.55 (1H, s), 10.63 (1H, s).

FAB(pos) : 578  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 4 8

20 4'-クロロ-N-[2-[[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作

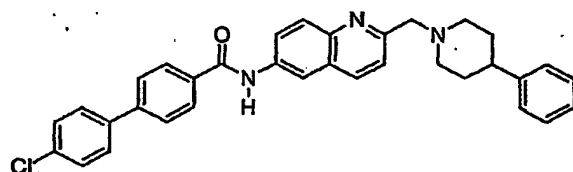
参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ  
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作  
を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.39 (1H, s), 1.73 (3H, m), 2.23 (2H, m), 2.91 (2H,  
5 m), 3.63 (1H, m), 3.78 (2H, s), 7.31 (2H, m), 7.58 (3H, m), 7.86 (4H,  
m), 8.01 (4H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.2 Hz),  
8.54 (1H, s), 10.61 (1H, s).

FAB(pos) : 578[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 5 1

10 4'-クロロ-N-[2-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニ  
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニ  
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作  
15 を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.74 (4H, m), 2.20 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.97 (2H,  
m), 3.79 (2H, s); 7.27 (5H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, d,  
J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.00  
(2H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (1H,  
20 d, J = 1.8 Hz), 10.62 (1H, s).

FAB(pos) : 532[M+H]<sup>+</sup>

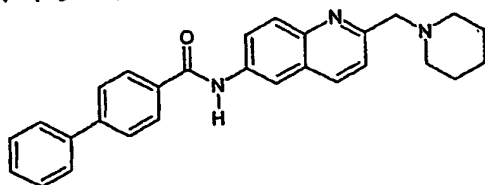
#### 実施例 5 2

1-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-4-  
ピペリジンカルボキサミド

FAB(pos) : 531 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 5 4

N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



5

1) 参考例 5 で得た N-[2-(ヒドロキシメチル)-6-キノリニル]アセトアミドとピペリジンを用いて、実施例 6 の 1) と同様の操作を行うことにより、

N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38-1.70 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.38-2.53 (4H, m),  
 10 3.76 (2H, s), 7.52 (1H, dd, J = 2.6, 9.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
 7.67 (1H, br), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31  
 (1H, d, J = 2.6 Hz).

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · 0.25H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 70.93; H, 7.53; N, 14.60.

15 実験値 : C, 71.06; H, 7.37; N, 14.62.

融点 : 182-184°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-n-ヘキサン)

2) 前記 1) で得た N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]アセトアミド (4.5g, 16mmol) と濃塩酸 (70 ml) を 110°C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル) により精製し、6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリン (3.4g) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37-1.68 (6H, m), 2.39-2.55 (4H, m), 3.72 (2H, s),  
 25 3.91 (2H, br), 6.89 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.6 and 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz).

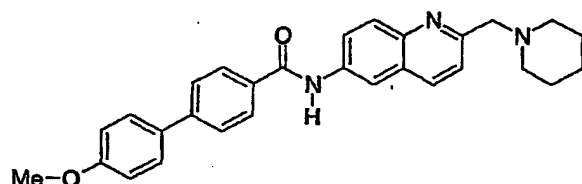
計算値：C, 79.15; H, 6.76; N, 9.55.

実験値：C, 79.38; H, 6.88; N, 9.73.

融点：198-200℃（結晶化溶媒：酢酸エチル）

#### 実施例 5 6

- 5 4'-メトキシ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38-1.85 (6H, m), 2.41-2.56 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54-7.66 (6H, m), 7.93-8.20 (5H, m), 8.49 (1H, d, J = 2.2 Hz).

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O として

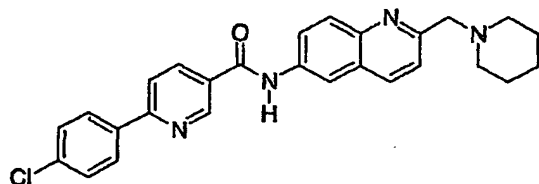
- 15 計算値：C, 76.38; H, 6.52; N, 9.21.

実験値：C, 76.21; H, 6.38; N, 9.32.

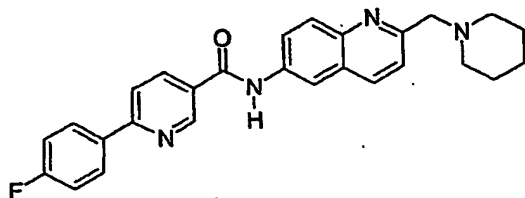
融点：192-194℃（結晶化溶媒：酢酸エチル）

#### 実施例 5 7

- 20 6-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38-1.74 (6H, m), 2.42-2.56 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.20 (2H, dd,  $J = 8.4$  and  $8.8$  Hz), 7.63-7.76 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.02-8.18 (5H, m), 8.31 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 9.19 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

元素分析値  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

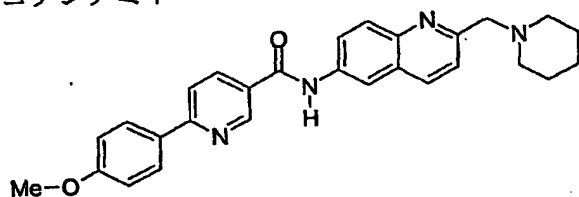
- 10 計算値 : C, 72.87; H, 5.78; N, 12.59.

実験値 : C, 72.91; H, 5.45; N, 12.75.

融点 : 209-210°C (分解) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

#### 実施例 6 0

- 15 6-(4-メトキシフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド.



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38-1.71 (6H, m), 2.43-2.56 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.04 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.00-8.18 (5H, m), 8.28 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.4$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 9.17 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

元素分析値  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  として

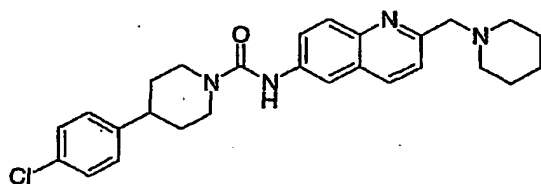
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
5 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz).

FAB(pos) 438.3 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 197-199℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

### 実施例 6 3

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-  
10 ピペリジンカルボキシアミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37-2.02 (10H, m), 2.38-2.54 (4H, m), 2.63-2.84 (1H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.20-4.36 (2H, m), 6.65 (1H, br), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.2 and 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-8.10 (3H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O · 1.5H<sub>2</sub>O として

20 計算値: C, 66.18; H, 6.99; N, 11.43.

実験値: C, 66.32; H, 6.75; N, 11.74.

融点: 214-217 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

### 実施例 6 4

4-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-  
25 ピペリジンカルボキシアミド



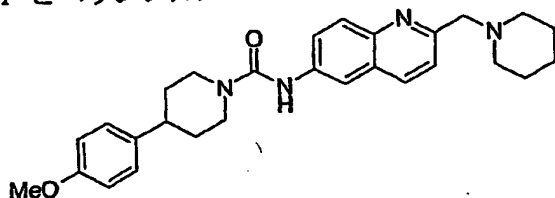
計算値: C, 71.18; H, 7.08; N, 12.30.

実験値: C, 71.13; H, 6.94; N, 12.52.

融点: 203-204 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

#### 実施例 6 6

- 5 4-(4-メトキシフェニル)-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド



実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末と

- 10 して得た。

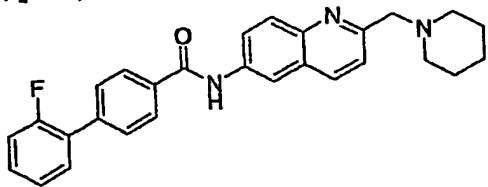
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37-2.02 (10H, m), 2.42-2.57 (4H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.19-4.36 (2H, m), 6.66 (1H, br), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.6 and 9.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-8.10 (3H, m).

- 15

融点: 197-198 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

#### 実施例 6 7

2'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



- 20

実施例 5 4 の 2) で得た 6-アミノ-2-(1-ピペリジニルメチル)キノリンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40-1.77 (6H, m), 2.47-2.65 (4H, m), 3.86 (2H, s),

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41-1.77 (6H, m), 2.47-2.68 (4H, m), 3.86 (2H, s), 6.88-7.13 (2H, m), 7.73 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.90-8.00 (1H, m), 8.02-8.25 (4H, m), 8.32 (1H, dd,  $J = 2.2$  and 8.4 Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 9.24 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

5 元素分析値  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

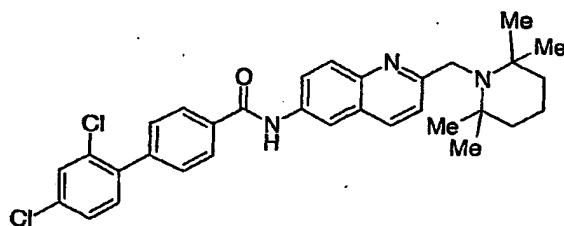
計算値 : C, 69.37; H, 5.39; N, 11.98.

実験値 : C, 69.14; H, 5.21; N, 12.04.

融点 : 182-183 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 7 0

10 2',4'-ジクロロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 1 3 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40-1.76 (6H, m), 2.48-2.63 (4H, m), 3.84 (2H, s), 7.22-7.40 (2H, m), 7.52-7.78 (5H, m), 7.96-8.19 (5H, m), 8.47 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).

元素分析値  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

20 計算値 : C, 67.34; H, 5.25; N, 8.41.

実験値 : C, 67.46; H, 5.20; N, 8.47.

融点 : 210-212 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

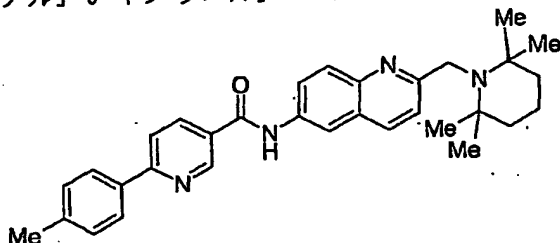
実施例 7 1

4'-フルオロ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

25

## 実施例 7 3

6-(4-メチルフェニル)-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド



- 5 参考例 1 3 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05 (12H, s), 1.60 (6H, br), 2.44 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.74 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.94-8.16 (6H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.19 (1H, d, J = 1.8 Hz).

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O · H<sub>2</sub>O として

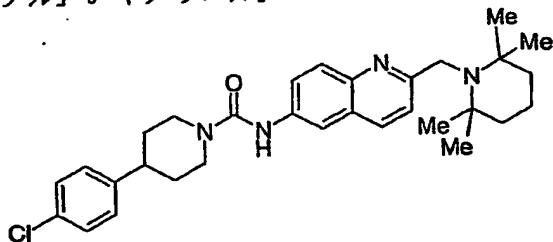
計算値 : C, 75.26; H, 7.50; N, 10.97.

実験値 : C, 74.98; H, 7.44; N, 11.07.

- 15 融点 : 246-247 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

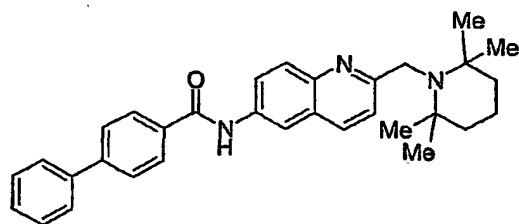
## 実施例 7 4

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド



- 20 参考例 1 3 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 5 4 の 2) および実施例 3 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

ル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



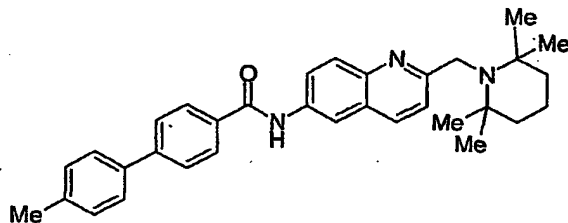
- 参考例 13 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチ  
ル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行  
うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05 (12H, s), 1.60 (6H, br), 4.10 (2H, s), 7.40-  
7.56 (3H, m), 7.60-7.80 (6H, m), 7.96-8.16 (5H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4  
Hz).

融点 : 200-201 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

#### 10 実施例 77

4'-メチル-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノ  
リニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



- 参考例 13 で得た N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチ  
ル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行  
うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.04 (12H, s), 1.59 (6H, br), 2.42 (3H, s), 4.09 (2H,  
s), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.77 (4H,  
m), 7.95-8.16 (5H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Hz).

#### 20 元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 79.16; H, 7.65; N, 8.39.

実験値 : C, 79.21; H, 7.66; N, 8.41.

元素分析値  $C_{30}H_{30}FN_3O \cdot 0.5H_2O$  として

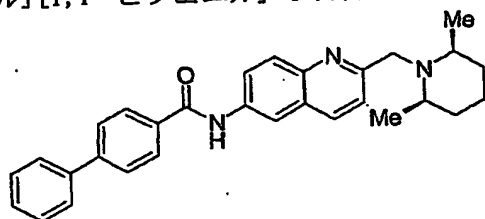
計算値: C, 75.60; H, 6.56; N, 8.82.

実験値: C, 75.72; H, 6.31; N, 8.72.

融点: 187-188 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

# 5 実施例 8 0

N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



10 参考例 1 1 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.05 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.28-1.77 (6H, m), 2.52-2.72 (2H, m), 4.04 (2H, s), 7.40-7.57 (3H, m), 7.60-7.80 (5H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.96-8.16 (5H, m), 8.47 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).

15 元素分析値  $C_{30}H_{31}N_3O \cdot 0.5H_2O$  として

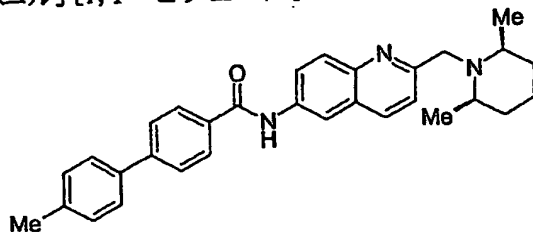
計算値: C, 78.57; H, 7.03; N, 9.16.

実験値: C, 78.36; H, 6.64; N, 9.12.

融点: 180-181 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

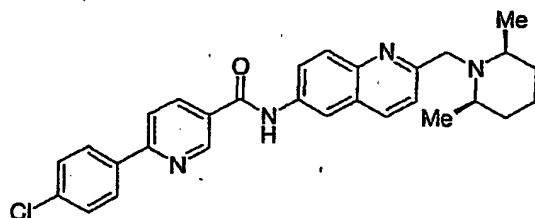
# 実施例 8 1

20 4'-メチル-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 1 1 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-

153



参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.27-1.76 (6H, m), 2.51-2.76 (2H, m), 4.03 (2H, s), 7.47 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 2.2$  and 8.8 Hz), 7.76-7.92 (2H, m), 7.94-8.13 (4H, m), 8.23-8.36 (2H, m), 8.42 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 9.19 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).

元素分析値  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

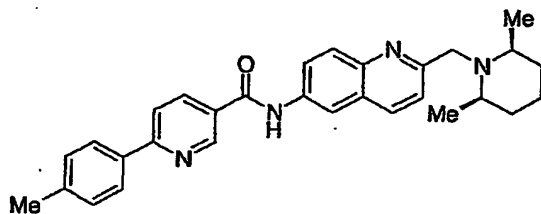
- 10 計算値 : C, 70.50; H, 6.12; N, 11.34.

実験値 : C, 70.58; H, 6.06; N, 11.14.

融点 : 217-219 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

実施例 84

- 15 6-(4-メチルフェニル)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.28-1.80 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.51-2.72 (2H, m), 4.04 (2H, s), 7.32 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 2.2$  and 8.8 Hz), 7.80-8.20 (7H, m), 8.28 (1H, dd,  $J = 2.2$  and

(3H, s), 2.50-2.82 (3H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.17-4.39 (2H, m), 6.70 (1H, br), 7.13 (4H, br), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.95-8.15 (3H, m).

元素分析値  $C_{30}H_{38}N_4O \cdot H_2O$  として

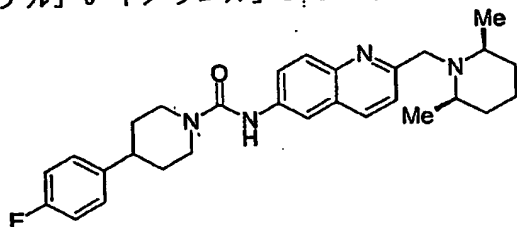
5 計算値: C, 73.74; H, 8.25; N, 11.47.

実験値: C, 74.12; H, 8.05; N, 11.82.

融点: 177-178 °C (dec., (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例 87

4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド



参考例 11 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 54 の 2) および実施例 38 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

15  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.04 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.22-2.02 (10H, m), 2.50-2.82 (3H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.10-4.36 (2H, m), 6.66 (1H, br), 7.01 (2H, dd,  $J = 8.4$  and  $8.8$  Hz), 7.11-7.24 (2H, m), 7.50 (1H, dd,  $J = 2.2$  and  $8.8$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.92-8.10 (3H, m).

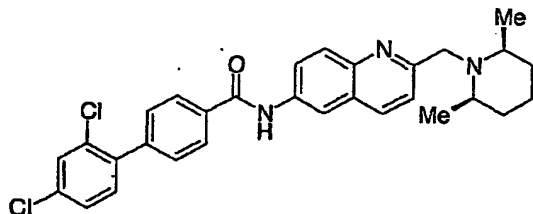
FAB(pos): 475  $[MH]^+$

20 実施例 88

4-(4-メトキシ)-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

## 実施例 9 0

2',4'-ジクロロ-N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



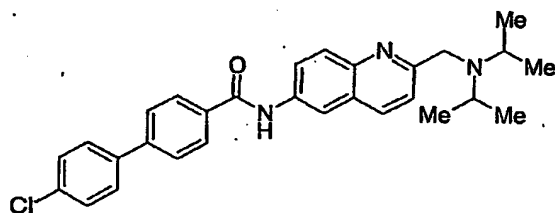
- 5 参考例 1 1 で得た N-[2-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.04 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.27-1.80 (6H, m), 2.52-2.70 (2H, m), 4.03 (2H, s), 7.23-7.40 (2H, m), 7.46-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J = 2.1 and 9.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-8.05 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.16 (1H, br), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz).

融点: 162-164 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

## 実施例 9 1

- 15 4'-クロロ-N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 1 0 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.06 (12H, d, J = 6.6 Hz), 2.96-3.19 (2H, m), 3.94 (2H, s), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63-7.73 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94-8.19 (5H, m), 8.46 (1H, d, J =

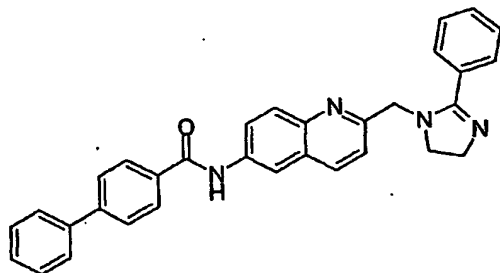


FAB(pos): 421 [MH]<sup>+</sup>

融点: 212-220 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

#### 実施例 9 4

5 N-[2-[(2-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩を用いて、参考例 8 および実施例 2 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

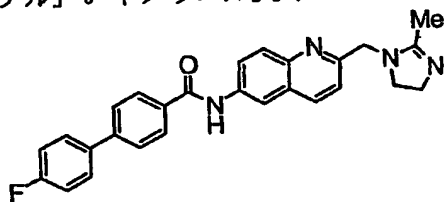
10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.54 (2H, t, J = 9.8 Hz), 3.98 (2H, t, J = 9.8 Hz), 4.59 (2H, s), 7.30-7.80 (15H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz).

FAB(pos): 483 [MH]<sup>+</sup>

融点: 212-216 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

#### 15 実施例 9 5

4'-フルオロ-N-[2-[2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



20 参考例 7 で得られた 2-(クロロメチル)-6-キノリニルアミン 2 塩酸塩を用いて、参考例 8 および実施例 2 3 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を淡褐色粉末として得た。

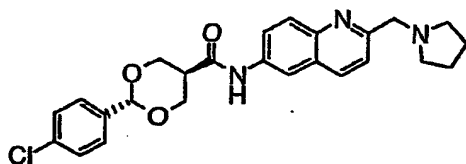
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.99 (3H, s), 3.3 (2H, br m), 3.5 (2H, br m), 4.58 (2H,

s), 4.52 (2H, s), 7.17-7.40 (8H, m), 7.80-8.14 (9H, m), 8.25 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

融点: 200-202°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

#### 実施例 9 8

- 5 トランス-2-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1,3-ジオキサン-5-カルボキシアミド



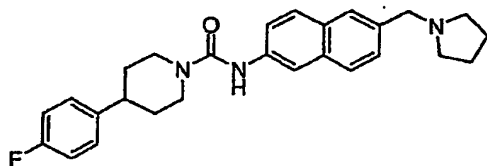
- 10 参考例 9 で得た 2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニルアミンと参考例 1 4 で得た 2-(4-クロロフェニル)-5-カルボキシ-1,3-ジオキサンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82 (4H, m), 2.62 (4H, m), 3.10 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.27 (2H, t like), 4.46 (2H, dd like), 5.57 (1H, s), 7.35-7.62 (7H, m), 8.06 (2H, t,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

- 15 融点: 244-246°C

#### 実施例 9 9

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 20 参考例 1 8 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 3 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.57 (2H, m), 1.69 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.77 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.68 (2H, s), 4.32 (2H, m), 7.13 (2H,

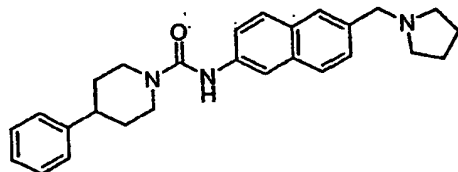
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.55 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.43 (4H, m), 2.76 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.65 (2H, s), 4.30 (2H, m), 7.33 (5H, m), 7.57 (1H, m), 7.64-7.74 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.69 (1H, s).

5 FAB(pos): 432 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 209-211 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

# 実施例 102

4-フェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



10

参考例 18 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.60 (2H, m), 1.70 (4H, m), 1.82 (2H, m), 2.46 (4H, m), 2.76 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.68 (2H, s), 4.32 (2H, m), 7.18-7.34 (5H, m), 7.39 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.71 (1H, s).

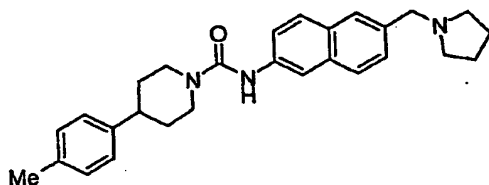
15

FAB(pos): 414 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 193-195 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

# 20 実施例 103

4-メチルフェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 18 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用い

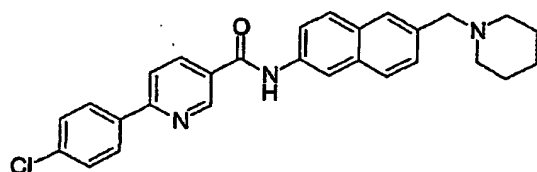
参考例 15 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.40 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.37 (4H, brs), 3.57 (2H, s), 3.84 (3H, s), 7.09 (2H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, d, J=8.1Hz), 7.73 (1H, s), 7.81 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz), 8.10 (1H, d, J=8.1Hz), 8.17 (2H, d, J=8.3Hz), 8.39 (1H, d, J=8.3Hz), 8.43 (1H, s), 9.2 (1H, brs).

融点: 263-264 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 106

10 6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド



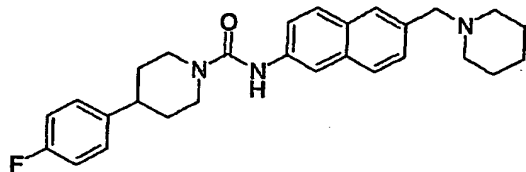
15 参考例 15 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.41 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.36 (4H, brs), 3.56 (2H, s), 7.38 (2H, dd, J=8.3 and 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=8.3Hz), 7.73 (1H, s), 7.83 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz), 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 8.27 (2H, m), 8.44 (2H, m), 9.24 (1H, m), 10.64 (1H, brs).

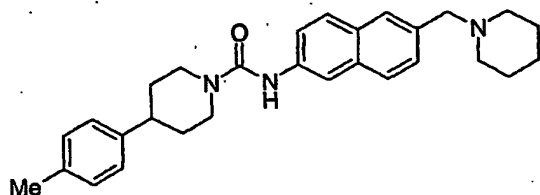
20 融点: 228-229 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-アセトン)

#### 実施例 107

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



167



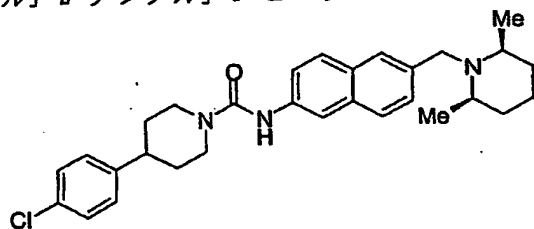
参考例 15 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.40 (2H, m), 1.48-1.61 (6H, m), 1.80 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 2.26 (3H, s), 2.34 (4H, brs), 2.71 (1H, m), 2.89 (2H, dd,  $J=12.4$  and  $11.5\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, s), 4.31 (2H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 7.10-7.16 (4H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.70 (1H, brs).

- 10 融点: 227-228 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 110

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 15 参考例 17 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.28 (3H, m), 1.58 (3H, m), 1.81 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.31 (2H, m), 7.33 (4H, m), 7.43 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.98 (1H, brs), 8.68 (1H, brs).

融点: 199-200 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

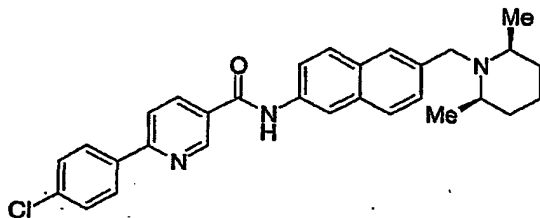
#### 実施例 111

8.68 (1H, brs).

融点: 219-222 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

### 実施例 1 1 3

5 6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]ニコチンアミド



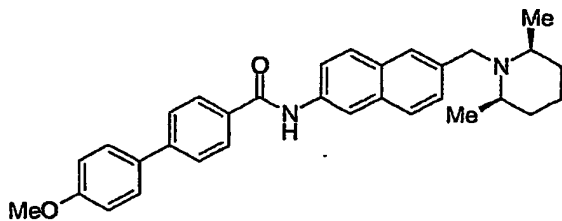
参考例 1 7 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.99 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.29 (3H, m), 1.58 (3H, m), 3.85 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=8.3Hz), 7.61 (2H, d, J=8.3Hz), 7.79 (2H, d, J=8.5Hz), 7.87 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.24 (2H, d, J=8.5Hz), 8.42 (1H, brs), 8.46 (1H, dd, J=2.2 and 8.3Hz), 9.25 (1H, d, J=2.0Hz), 10.63 (1H, brs).

15 融点: 229-230 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

### 実施例 1 1 4

N-[6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-ナフチル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 参考例 1 7 で得た 6-[(シス-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル)メチル]ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

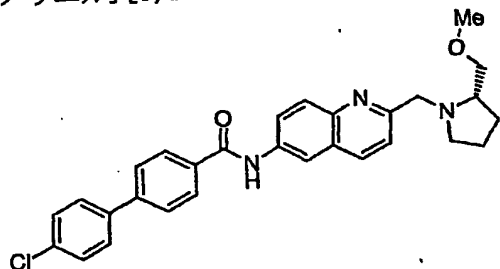
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.63-1.75 (6H, m), 2.16 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.73 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.59 (3H, m), 7.82-8.00 (7H, m),  
5 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.47-8.54 (2H, m), 8.69 (1H, s).

FAB(pos): 533 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 124-126 °C (dec.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 10 実施例 1 1 7

4'-クロロ-N-[2-[[[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジニル]メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 8 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(クロロメチル)-6-キノリニル]

15 ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 2 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.68 (3H, m), 1.95 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.84 (2H, m), 3.25-3.44 (5H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 4.28-4.35 (1H, m), 7.59 (3H, m), 7.82-8.08 (6H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (1H, s), 10.62 (1H, s).

20

FAB(pos): 486 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 172-174 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 1 1 8

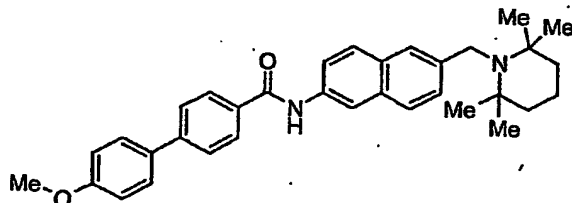
tert-ブチル (2S)-1-[[[6-[[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ  
25 ニル]アミノ]-2-キノリニル]メチル]-2-ピロリジンカルボキシレート

FAB(pos): 514 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 164-166 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

### 実施例 120

4'-メトキシ-N-[6-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-  
5 ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 19 で得た 6-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-  
ナフタレンアミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物を無色粉末として得た。

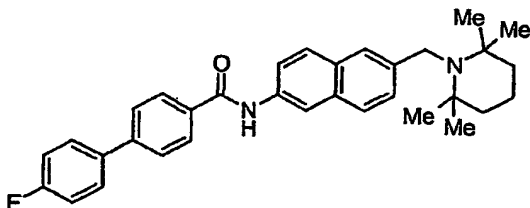
10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.01 (12H, s), 1.55 (6H, m), 3.82 (3H, s), 3.93 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.71-7.87 (8H, m), 8.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.41 (1H, s), 10.40 (1H, s).

FAB(pos): 507 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 212-214 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

### 15 実施例 121

4'-フルオロ-N-[6-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-  
ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 19 で得た 6-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-2-  
20 ナフタレンアミンを用いて、実施例 54 の 3) と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.01 (12H, s), 1.54 (6H, m), 3.93 (2H, s), 7.35 (2H,



り、表題化合物を無色粉末として得た。

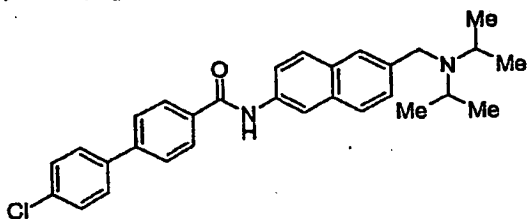
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.01 (12H, s), 1.54 (6H, m), 3.93 (2H, s), 7.57 (3H, m), 7.74-7.89 (8H, m), 8.12 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.41 (1H, s), 10.45 (1H, s).

5 FAB(pos): 511  $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 244-246 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 1 2 4

4'-クロロ-N-[6-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10

参考例 2 0 で得られた N-[6-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-2-ナフチル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.03 (12H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.01 (2H, m), 3.75 (2H, s), 7.52 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.76-7.89 (8H, m), 8.12 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.43 (1H, s), 10.47 (1H, s).

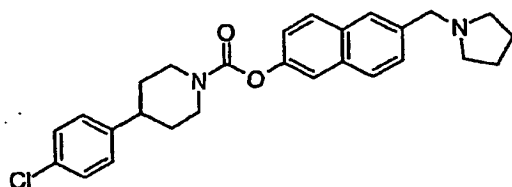
15

FAB(pos): 471  $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 246-250 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

#### 実施例 1 2 5

20 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル 4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレート



参考例 2 2 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩

参考例 22 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩を用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

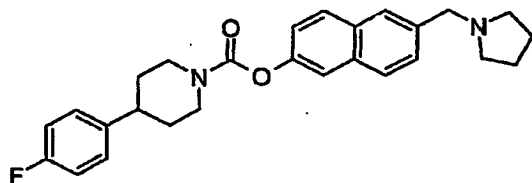
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.72-2.00 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m),  
5 2.68-3.15 (3H, m), 3.54 (2H, s), 4.30 (2H, m), 7.15-8.01 (10H, m).

FAB(pos): 429 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 238-240 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 128

10 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル 4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレート



参考例 22 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩を用いて、実施例 38 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

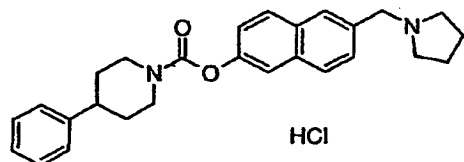
15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.73-1.91 (8H, m), 2.51 (4H, m), 2.71-3.15 (3H, m), 3.76 (2H, s), 4.23 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.35 (3H, m), 7.52 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.90 (3H, m).

FAB(pos): 433 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 106-108 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

20 実施例 129

6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル 4-フェニル-1-ピペリジンカルボキシレート 塩酸塩



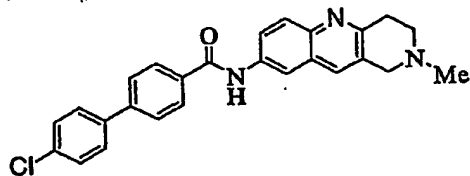
参考例 22 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフトール 臭化水素酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.88 (5H, m), 7.99 (2H, m), 8.11 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 10.56 (1H, s).

融点: 230-232 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

# 5 実施例 1 3 2

4'-クロロ-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

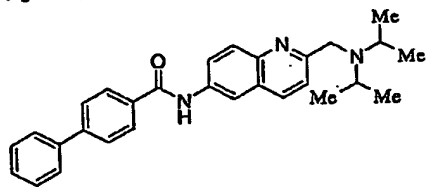


- 10 参考例 2 3 で得た 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-8-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.58 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.80-7.99 (7H, m), 8.12 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 10.57 (1H, s).

- 15 融点: 238-240 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)  
実施例 1 3 3

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 20 参考例 1 0 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.03 (12H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.02 (2H, m), 3.86 (2H, s), 7.43-7.56 (3H, m), 7.69 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.67-8.05 (6H, m), 8.12

題化合物を無色粉末として得た。

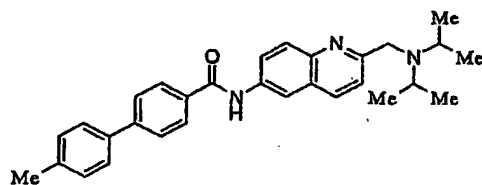
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.02 (12H, d, J = 6.6 Hz), 3.02 (2H, m), 3.86 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.88 (4H, m), 7.96 (2H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.58 (1H, s).

FAB(pos) 456 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 207-209 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 136

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-4'-メチル[1,1'-  
 10    ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]  
 アセトアミドを用いて、実施例 6 の 2) と同様の操作を行うことにより、表  
 題化合物を無色粉末として得た。

15    <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.02 (12H, d, J = 6.6 Hz), 2.37 (3H, s), 3.02 (2H, m), 3.85 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (3H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (2H, m), 8.10 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.56 (1H, s).

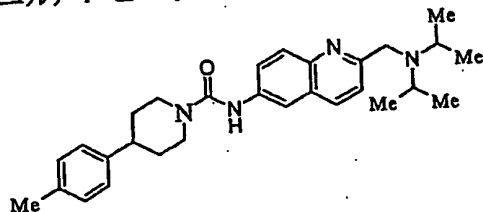
FAB(pos) 452 [M+H]<sup>+</sup>

20    融点: 225-227 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 137

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-6-(4-メチルフェ  
 ニル)ニコチンアミド

N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]  
アセトアミドを用いて、実施例 54 の 2) および実施例 38 と同様の操作を  
順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

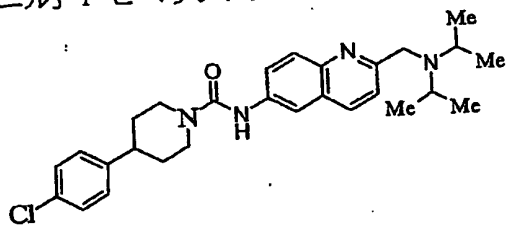
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.02 (12H, d, J = 6.9 Hz), 1.60-1.77 (4H, m), 2.26  
(3H, s), 2.85-3.03 (5H, m), 3.82 (2H, s), 4.43 (2H, m), 7.12 (4H, m),  
7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, s-like), 8.05 (1H, s), 8.12 (1H, d,  
J = 8.8 Hz), 8.81 (1H, s).

FAB(pos) 459 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 140

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリ  
ニル]-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 10 で得た N-[2-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-6-キノリニル]  
アセトアミドを用いて、実施例 54 の 2) および実施例 38 と同様の操作を  
順次行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

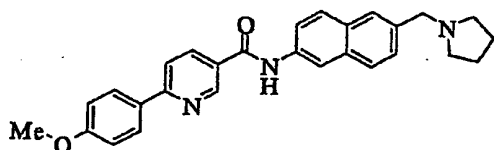
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.01 (12H, d, J = 6.3 Hz), 1.59 (2H, m), 1.81 (2H,  
s), 2.78-3.00 (5H, m), 3.82 (2H, s), 4.32 (2H, m), 7.32 (4H, m), 7.62  
(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (2H, s-like), 8.05 (1H, s), 8.12 (1H, d, J =  
9.0 Hz), 8.81 (1H, s).

末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.75 (2H, s), 7.47-7.59 (4H, m), 7.77-7.92 (4H, m), 8.20 (3H, m), 8.44 (2H, m), 9.25 (1H, m), 10.63 (1H, s).

- 5 融点: 212-214 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)  
実施例 1 4 3

6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド

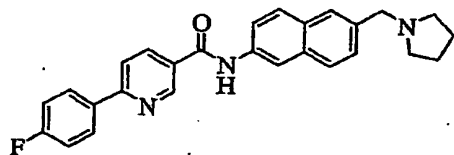


- 10 参考例 1 8 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.09 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.4$  Hz), 7.76-7.91 (4H, m), 8.10 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.18 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.38-8.44 (2H, m), 9.20 (1H, m), 10.59 (1H, s).

融点: 261-263 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)  
実施例 1 4 4

- 20 6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチンアミド



参考例 1 8 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)ナフタレン-2-アミンを用いて、実施例 5 4 の 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

dd,  $J = 1.8, 8.4$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.76-7.88 (4H, m), 8.23 (3H, m), 8.45 (2H, m), 9.24 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 10.68 (1H, br).  
 融点: 270-274 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

## 5 製剤例 1

(1) 実施例 1 で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
計	120 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

15

参考例 1-1 ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法による ラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A) <sup>+</sup>RNA (クローンテック社) を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA 鋳型 5  $\mu$  l、合成 DNA プライマー各 0.4  $\mu$  M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5  $\mu$  l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50  $\mu$  l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94°C・60 秒の加熱の後、94°C・60 秒、

- coli のクローンより Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド) に加え、T4 ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO- SLC-1 を構築した。
- 10 pAKKO- SLC-1 で形質転換した E. coli DH5 (トーヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いて pAKKO- SLC-1 のプラスミド DNA を調製した。これを CellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。10  $\mu$ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に  $5 \times 10^5$  または  $1 \times 10^6$
- 15 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含む MEM  $\alpha$  培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM  $\alpha$  培地で培養した。選択培地中で増殖してくる SLC-1 発現 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンを選択した。
- 参考例 1-4 全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量の高い CHO/ SLC-1 細胞株の選択
- 20 参考例 1-3 で樹立された CHO/ SLC-1 株 56 クローン的全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量を Cytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に  $2.5 \times 10^4$  個ずつ播種して 24 時間培養した後、10% ホルマリンによって細胞を固定した。各
- 25 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 $^{35}$ S ラベルした配列番号: 5 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。



DH10B/hSLC-1 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて

5 解読した。その結果、配列番号: 8 に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号: 9) は、Lakaye らの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220) において、ヒト SLC-1 の配列を含むヒト染色体 DNA 配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラット SLC-1 から類推された配列として推定さ

10 れていたヒト SLC-1 アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに 69 及び 64 アミノ酸上流に開始コドンである ATG が mRNA 上で存在することを示している。この配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 を IFO および NIBH に寄託した。

参考例 1-7 ヒト胎児脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるヒト SLC-1 cDNA の

15 増幅

ジーントラップ法によりクローニングされたヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号: 10 および 11 の合成 DNA プライマーと配列番号: 12 および 13 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅 DNA をヒト SLC-1 (S) と、後者の増幅 DNA をヒト SLC-1 (L) と命名した。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 *Sal* I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 *Spe* I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒト SLC-1 (S) 増幅の反応液の組成は、ヒト

20 SLC-1 DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5  $\mu$ l、合成 DNA プライマー各 0.4  $\mu$ M、0.2 mM dNTPs、*pfu* DNA ポリメラーゼ 0.5  $\mu$ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50  $\mu$ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94 $^{\circ}$ C  $\cdot$  60 秒の加熱の後、94 $^{\circ}$ C  $\cdot$  60 秒、57 $^{\circ}$ C  $\cdot$  60 秒、72 $^{\circ}$ C  $\cdot$  150 秒のサイクルを 25 回繰り返し、最後に 72 $^{\circ}$ C  $\cdot$  10 分

25

の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列 (配列番号: 15) にそれぞれ一致した。

参考例 1-9 ヒト SLC-1(S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L) 発現 CHO 細胞の作製

- 5 参考例 1-8 で配列が確認されたヒト SLC-1(S) と、ヒト SLC-1(L) が導入されたプラスミドによって形質転換された *E. coli* のクローンより Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、  
10 フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド) に加え、T4 ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発  
15 現用プラスミド pAKKO-hSLC-1(S) と pAKKO-hSLC-1(L) を構築した。  
pAKKO-hSLC-1(S) および pAKKO-hSLC-1(L) で形質転換した *E. coli* DH5  $\alpha$  (トーヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いて pAKKO-hSLC-1(S) と pAKKO-hSLC-1(L) のプラスミド DNA を調製した。これを CellPect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテック社) を用い添付の  
20 プロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。10  $\mu$ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に  $5 \times 10^5$  または  $1 \times 10^6$  個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含む MEM  $\alpha$  培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM  $\alpha$  培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒト SLC-  
25 1(S) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンおよび、ヒト SLC-1(L) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 61 クローンを選択した。

参考例 1-10 ヒト SLC-1(S) およびヒト SLC-1(L) mRNA の発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171  $\mu$ l を分注した後、DMSO 溶液で希釈した  $3 \times 10^{-10}$  M MCH 2  $\mu$ l、  
 5 種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2  $\mu$ l、および [ $^{35}$ S]-Guanosine5'-( $\gamma$ -thio) triphosphate (第一化学薬品 社製) 25  $\mu$ l を、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20  $\mu$ g/ml、[ $^{35}$ S]-Guanosine5'-( $\gamma$ -thio) triphosphate 終濃度: 0.33nM)。この反応液を 25℃で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフ  
 10 イルター (GF-C) を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液 (50mM Tris-HCl 緩衝液 pH7.5) 300  $\mu$ l で 3 回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) = (化合物と MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) / (MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性)  $\times$  100 として、結合阻害率 (%) から化合物の IC<sub>50</sub>  
 15 値を算出した。

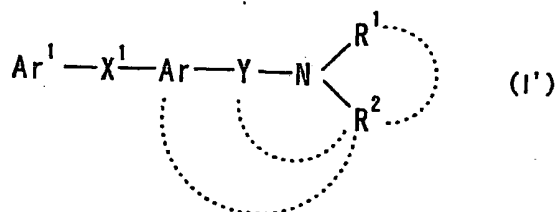
結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC <sub>50</sub> 値: nM)
実施例 1	5

20

産業上の利用可能性

化合物 (I)、(I') およびそれらの塩は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。



[式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい環状基を；

X<sup>1</sup>はCONR<sup>8</sup>、NR<sup>8</sup>CO (R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルを示す)、OCO または COO を；  
Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Ar は置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R<sup>2</sup>は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R<sup>2</sup>は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい。ただし、X<sup>1</sup>がCONR (Rは水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキルを示す) であるとき、Arはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシをそれぞれ1または2個有していてもよいインドールまたはベンズオキサゾールでなく；X<sup>1</sup>がCONHであるとき、Arはアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を有していてもよい4-メチル-2-キノロンでないか、または2-ベンゾイルアミノ-キナゾリンでなく；X<sup>1</sup>がCOOであるとき、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基でない。] で表される化合物またはその塩。

6. X<sup>1</sup>がCONR<sup>8</sup>またはNR<sup>8</sup>CO (R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルを示す) であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R<sup>2</sup>が隣接する窒素原子およびYと

ないし 3 個からなる 2 価基である請求項 5 記載の化合物。

17. Y が  $C_{1-3}$  アルキレンである請求項 5 記載の化合物。

18.  $R^1$  と  $R^2$  とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項 5 記載の化合物。

5 19. 含窒素複素環がモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、1,3-チアゾリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたは 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンである請求項 18 記載の化合物。

20. 請求項 5 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

10 21. 請求項 5 記載の化合物のプロドラッグ。

22. 4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

15 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

4'-クロロ-N-[2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

20 4'-クロロ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；

25 N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチンアミド；

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピ

[式中、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい環状基を；

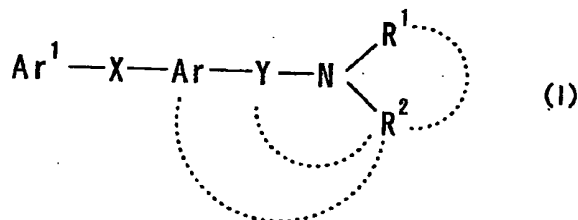
XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；

$R^1$ および $R^2$ は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 $R^1$ と $R^2$ とは隣接する窒素原子とともに置換基を有し

- 5 ていてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 $R^2$ は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 $R^2$ は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモ
- 10 ンに起因する疾患の予防または治療方法。

27. 式



[式中、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい環状基を；

- 15 XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；

$R^1$ および $R^2$ は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 $R^1$ と $R^2$ とは隣接する窒素原子とともに置換基を有し

- ていてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 $R^2$ は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 $R^2$ は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい] で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

- 25 28. メラニン凝集ホルモンの起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式

## SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> 2723W00P

<150> JP 2000-134295

<151> 2000-04-28

<150> JP 2000-384897

<151> 2000-12-13

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

gtcgacatgg atctgcaaac ctcgttgctg tg 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

actagttcag gtcctttgc ttctgtcct ct 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

3/11

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala  
 225                      230                      235                      240  
 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg  
                          245                      250                      255  
 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr  
                          260                      265                      270  
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr  
                          275                      280                      285  
 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser  
                          290                      295                      300  
 Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys  
 305                      310                      315                      320  
 Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr  
                          325                      330                      335  
 Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly  
                          340                      345                      350

Thr

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 1074

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Rat

&lt;400&gt; 4

gtcgacatgg atctgcaaac ctctgttgctg tccactggcc ccaatgccag caacatctcc 60  
 gatggccagg ataatctcac attgccgggg tcacctctc gcacagggag tgtctcctac 120  
 atcaacatca ttatgccttc cgtgtttggt accatctgtc tcctgggcat cgtgggaaac 180  
 tccacggta cctttgctgt ggtgaagaag tccaagctac actgggtcag caacgtcccc 240  
 gacatctca tcatcaacct ctctgtgggt gatctgctct tcctgtggg catgcccttc 300  
 atgatccacc agctcatggg gaacggcgtc tggcaccttg gggaaaccat gtgcacccctc 360  
 atcacagcca tggacgcaa cagtcagttc actagcacct acatccctgac tgccatgacc 420



&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 7

ccitggtgatc tgcctcct 18

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 1275

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 8

taggtgatgt cagtgggagc caigaagaag ggagtgggga gggcagttgg gcttggaggg 60  
ggcagcggct gccaggctac ggaggaagac ccccttccca actgcggggc ttcgctccg 120  
ggacaaggig gcaggcgctg gaggtgccg cagcctgcgt gggaggagg gagctcagct 180  
cggttgtggg agcaggcgac cggcactggc tggatggacc tggagccctc gctgctgcc 240  
actggtccca acgccagcaa cacctctgat ggccccgata acctcacttc ggcaggatca 300  
cctcctcgca cggggagcat ctctacatc aacatcatca tgccttcggt gttcggcacc 360  
atctgcctcc tgggcatcat cgggaactcc acggtcatct tcgcggtcgt gaagaagtc 420  
aagctgcact ggtgcaacaa cgtcccgac atcttcalca tcaacctctc ggtagtagat 480  
ctctctttc tcttgggcat gcccttcag atccaccagc tcatgggcaa tgggggttg 540  
cacttgggg agaccatgtg caccctcatc acggccatgg atgccaatag tcagttacc 600  
agcacctaca tctgaccgc catggccatt gaccgctacc tggccactgt ccaccccatc 660  
tcttccagc agttccggaa gccctctgtg gccaccctgg tgatctgcct cctgtggggc 720  
ctctccttca tcagcatcac cctgtgttg ctgtatgcca gactcatccc ctccccagga 780  
gggtcagttg gctgcggcat acgctgccc aaccagaca ctgacctta ctggttacc 840  
ctgtaccagt ttttctggc ctltgcccig cctttgttg tcatcacagc cgcatacgtg 900  
aggatcctgc agcgcatgac gtctcagtg gccccgcct cccagcgcag catccggctg 960

7/11

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Leu Gly Met Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly  
 165 170 175  
 Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp  
 180 185 190  
 Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile  
 195 200 205  
 Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg  
 210 215 220  
 Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser  
 225 230 235 240  
 Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe  
 245 250 255  
 Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr  
 260 265 270  
 Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu  
 275 280 285  
 Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met  
 290 295 300  
 Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr  
 305 310 315 320  
 Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val  
 325 330 335  
 Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser  
 340 345 350  
 Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu  
 355 360 365  
 Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

&lt;400&gt; 12

agtcgacaig tcagtgaggag ccatgaagaa ggg 33

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 13

aactagttea ggtgcccttg cttctgtcc tct 33

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 1074

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 14

gtcgacatgg acctggaagc ctgcgtgctg cccactgggc ccaacgccag caacacctct 60  
gatggccccg ataacctcac ttccgcagga tcacctctc gcacggggag catctcciac 120  
atcaacatca tcatgccctc ggtgttcggc accatctgcc tcttgggcat catcgggaac 180  
tccacggta tcttcgcggt cgtgaagaag tccaagctgc actgggtgca caacgtcccc 240  
gacatctica tcatcaacct ctgcgtagta gatctctct tctcctggg catgcccttc 300  
atgatccacc agtcatggg caatgggggtg tggcactttg gggagacat gtgcaccttc 360  
atcacggcca tggatgcaa tagtcagttc accagcacct acatcctgac cgccatggcc 420  
attgaccgt acctggccac tgiccacccc atctcttcca cgaagtccg gaagccctct 480  
gtggccaccc tggigatctg cctcctgigg gccctctct tcatcagcat caccctgtg 540  
tggctgtatg ccagacatc ccccttccca ggaggtgcag tgggtgcgg catacgcctg 600  
cccaaccag acatgacct ctactgggtc accctgtacc agttttctt ggcctttgcc 660  
ctgccttttg tggicatcac agccgcatac gigaggatcc tgcagcgcat gacgtctca 720  
gtggcccccg cctcccagcg cagcatccgg ctgcggacaa agagggtgac ccgcacagcc 780  
atgccatct gtctggtctt ctttgtgtgc tgggcaccct actatgtgt acagctgacc 840

11/11

agcccagggg cagcttcgcg ctgtcagcaā cgctcagacg gctgacgagg agaggacaga 1260

aagcaaaggc accigaacta gtt 1283

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 420

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 16

caaaagcugg agcuccaccg cgguggcggc cgcucuagcc cacuaguuca ggugccuug 60  
cuuucugucc ucuccucguc agccgucuga gcuugcuga cagcgcgaag cugccccugg 120  
gcugcaggcu ucaccgacag gaccaagcgu uugcggaacg ucucacagag cacgauguac 180  
acaaaggggu ugaggcagcu guuggcauag cccaagcuga uggccgcauu guauaaguag 240  
acaaagguga gggucgggcg gcugauggac aacuggguca gcuguagcac auaguaggu 300  
gcccagcaca caaagaagac cagacagaug gcgauggcug ugcgggucac ccucuuguc 360  
cgcagccgga ugcugcgcug ggaggcggg gccacugagg acgucaugcg cugcaggau 420

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03614

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 00/40725 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 July, 2000 (13.07.00), & JP 2001-141728 A	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03614

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

The inventions of claims 1 to 4, 24, 25, 28, and 29 relate to melanin concentrating hormone (MCH) antagonists containing as the active ingredient compounds represented by the general formula (I) in claims 1, 28, and 29 and preventive and therapeutic drugs for MCH-related diseases such as obesity.

The inventions of claims 5 to 23 relate to compounds represented by the general formula (I') in claim 5, processes for the preparation of the compounds, and drugs for nonspecified uses containing the compounds.

In terms of chemical substance, the compounds of the general formula (I') are included among those represented by the general formula (I) in claim 1. Further, the results of prior art search reveal that two inventive concepts, i.e., "use of novel compounds as drugs" and "novel use of publicly known compounds as drugs" intermingle in claims 1 to 4, 24, 25, 28, and 29. Such being the case, a group of inventions of claims 1-4, 24, 25, 28 and 29 and a group of inventions of claims 5 to 23 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO 01/21577 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 29. 3月. 2001 (29. 03. 01) (ファミリーなし)	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29
P, A	WO 00/31021 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2. 6月. 2000 (02. 06. 00) & JP 2000-212076 A	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29
P, A	WO 00/40725 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 13. 7月. 2000 (13. 07. 00) & JP 2001-141728 A	1-4, 5-23, 24, 25, 28, 29

## (第II欄の続き)

請求の範囲1乃至4、24、25、28及び29記載の発明は、その請求の範囲1、28又は29における式(I)で表される化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン(MCH)拮抗剤及び該MCHに起因する肥満症等の疾患の予防・治療剤に係るものである。

請求の範囲5乃至23記載の発明は、その請求の範囲5における式(I')で表される化合物、該化合物の製造法及び該化合物を含有してなる用途非特定の医薬に係るものである。

上記式(I')で表される化合物は、化合物としては、請求の範囲1における式(I)で表される化合物に包含されるものと解される。そして、先行技術調査の結果からするに、請求の範囲1乃至4、24、25、28及び29の記載によれば、そこには、「新規化合物の医薬用途発明」と「公知化合物の新規医薬用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1乃至4、24、25、28及び29記載の発明と、請求の範囲5乃至23記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。